

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Арипипразол Zentiva 5 mg таблетки  
Арипипразол Zentiva 10 mg таблетки  
Арипипразол Zentiva 15 mg таблетки  
Арипипразол Zentiva 30 mg таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

### Арипипразол Zentiva 5 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 5 mg арипипразол (aripiprazole).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 33 mg лактоза (като монохидрат).

### Арипипразол Zentiva 10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 10 mg арипипразол (aripiprazole).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 66 mg лактоза (като монохидрат).

### Арипипразол Zentiva 15 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 15 mg арипипразол (aripiprazole).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 99 mg лактоза (като монохидрат).

### Арипипразол Zentiva 30 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 30 mg арипипразол (aripiprazole).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 198 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетка

### Арипипразол Zentiva 5 mg таблетки

Бели до почти бели, кръгли, плоски, необвити таблетки със скосен ръб, с вдлъбнато релефно означение "5" от едната страна и гладки от другата страна, с диаметър около 6 mm.

### Арипипразол Zentiva 10 mg таблетки

Бели до почти бели, кръгли, необвити таблетки, с вдлъбнато релефно означение "10" от едната страна и делителна черта от другата страна, с диаметър около 8 mm. Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

### Арипипразол Zentiva 15 mg таблетки

Бели до почти бели, кръгли, плоски, необвити таблетки със скосен ръб, с вдлъбнато релефно означение "15" от едната страна и гладки от другата страна, с диаметър около 8,8 mm.

### Арипипразол Zentiva 30 mg таблетки

Бели до почти бели, необвити таблетки с форма на капсула, с вдлъбнато релефно означение "30" от едната страна и делителната черта от другата страна, с размери около 15,5 x 8 mm. Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Арипипразол Zentiva е показан за лечение на шизофрения при възрастни и юноши на и над 15 години.

Арипипразол Zentiva е показан за лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполлярно разстройство тип I и за предотвратяване на нови манийни епизоди при възрастни, които страдат предимно от манийни епизоди, и чиито манийни епизоди се повлияват от лечение с арипипразол (вж. точка 5.1)

Арипипразол Zentiva е показан за лечение до 12 седмици на умерени до тежки манийни епизоди при биполлярно разстройство тип I при юноши на и над 13 години (вж. точка 5.1).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

#### Възрастни

##### *Шизофрения*

Препоръчителната начална дневна доза Арипипразол Zentiva е 10 mg или 15 mg, с поддържаща дневна доза 15 mg, приета веднъж дневно, независимо от храненето.

Арипипразол Zentiva е ефективен при доза варираща от 10 mg до 30 mg дневно. Не е доказана повишена ефикасност при дози, по-високи от препоръчителната дневна доза от 15 mg, въпреки че при отделни пациенти по-висока доза може да е от полза. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 30 mg.

##### *Манийни епизоди при биполлярно разстройство тип I*

Препоръчителната начална доза Арипипразол Zentiva е 15 mg, приета веднъж дневно, независимо от храненето, като монотерапия или комбинирана терапия (вж. точка 5.1). При някои пациенти по-високи дози може да са от полза. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 30 mg.

##### *Предотвратяване на рецидиви на манийни епизоди при биполлярно разстройство тип I*

За предотвратяване на рецидиви на манийни епизоди при пациенти, приемали арипипразол като монотерапия или комбинирана терапия, лечението продължава при същата доза. Промени

в дневната дозировка, включително намаляване на дозата, трябва да се обмислят в зависимост от клиничното състояние.

### Педиатрична популация

#### *Шизофрения при юноши на и над 15 години и по-големи*

Препоръчителната доза Арипипразол Zentiva е 10 mg/ден, приета веднъж дневно, независимо от храненето. Лечението започва с доза от 2 mg (като се използва подходящ лекарствен продукт, съдържащ арипипразол) в продължение на 2 дни, титрирана до 5 mg за още 2 дни за достигане на препоръчителната дневна доза от 10 mg. При необходимост, последващо увеличение на дозата трябва да се направи със стъпки от 5 mg, без да се надвишава максималната дневна доза от 30 mg (вж. точка 5.1).

Арипипразол Zentiva е ефикасен при дози от 10 до 30 mg/ден. Не е доказана повишена ефикасност при дневни дози, по-високи от 10 mg, въпреки че някои пациенти може да се повлияят благоприятно от по-високиа доза.

Арипипразол Zentiva не се препоръчва за пациенти с шизофрения на възраст под 15 години, поради недостатъчни данни за ефикасност и безопасност (вж. точки 4.8 и 5.1).

#### *Манийни епизоди при биполарно разстройство тип I при юноши на и над 13 години*

Препоръчителната доза Арипипразол Zentiva е 10 mg приета веднъж дневно, независимо от храненето. Лечението трябва да започне с 2 mg (като се използва подходящ лекарствен продукт, съдържащ арипипразол) за 2 дни, титрира се до 5 mg за още 2 дни, за да се достигне препоръчителната дневна доза от 10 mg.

Продължителността на лечението трябва да е минималната, необходима за контрол на симптомите, без да надвишава 12 седмици. Не е доказано повишаване на ефикасността при дози, по-високи от 10 mg дневно, а дневна доза от 30 mg се свързва със съществено по-висока честота на значителни нежелани лекарствени реакции, включително екстрапирамидни събития, сомнолентност, отпадналост и увеличение на теллото (вж. точка 4.8). По тази причина дози, по-високи от 10 mg дневно, трябва да се прилагат само в изключителни случаи и при стриктно клинично проследяване (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Съществува повишен риск от нежелани лекарствени реакции, свързани с арипипразол, за по-младите пациенти. По тази причина Арипипразол Zentiva не се препоръчва за употреба при пациенти на възраст под 13 години (вж. точки 4.8 и 5.1).

#### *Раздразнителност, свързана с аутизъм*

Безопасността и ефикасността на Арипипразол Zentiva при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Наличните до момента данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

#### *Тикове, свързани със синдрома на Tourette*

Безопасността и ефикасността на арипипразол при деца и юноши на възраст от 6 до 18 години все още не са установени. Наличните до момента данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

### Специални популации

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма достатъчно данни за препоръки относно схема на прилагане при пациенти с тежко чернодробно увреждане. При тези пациенти е необходимо внимателно определяне на дозата. При пациентите с тежко чернодробно увреждане обаче максималната дневна доза от 30 mg трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 5.2).

### *Бъбречно увреждане*

Не се изисква промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

### *Старческа възраст*

Не е установена безопасността и ефикасността на арипипразол за лечение на шизофрения или манийни епизоди при биполарно разстройство тип I при пациенти на и над 65 годишна възраст. Поради по-голямата чувствителност на тази популация, започване на лечение с по-ниски дози трябва да се има предвид, в случаите когато това е клинично оправдано (вж. точка 4.4).

### *Пол*

Не е необходима промяна на дозата при пациентите от женски пол в сравнение с тези от мъжки (вж. точка 5.2).

### *Тютюнопушене*

Като се има предвид метаболитния път на арипипразол, не се налага промяна на дозата при пушачи (вж. точка 4.5).

### *Адаптиране на дозата поради взаимодействия*

В случай на едновременно приложение на арипипразол със силни инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6, дозата на арипипразол трябва да се редуцира. При спиране на лечението с инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6 (изваждането им от комбинираното лечение), дозата на арипипразол трябва да се повиши (вж. точка 4.5).

При едновременно приложение на арипипразол със силни индуктори на CYP3A4, дозата на арипипразол трябва да се повиши. При спиране на лечението с индуктори на CYP3A4 (изваждането им от комбинираното лечение), дозата на арипипразол трябва да се понижи до обичайната препоръчителна доза (вж. точка 4.5).

### Начин на приложение

Арипипразол Zentiva е за перорално приложение.

Таблетките, диспергиращи се в устата, могат да се използват като алтернатива на Арипипразол Zentiva таблетки при пациенти, които трудно гълтат Арипипразол Zentiva таблетки (вж. точка 5.2).

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

По време на антипсихотичното лечение, подобряването на клиничното състояние на пациента може да отнеме от няколко дни до няколко седмици, като през този период пациентите трябва да бъдат под постоянно наблюдение.

### Суицидност

Възникването на суицидно поведение е присъщо за психичните заболявания и афективните разстройства и в някои случаи за него се съобщава скоро след започване или след смяна на лечението с антипсихотици, включително и с арипипразол (вж. точка 4.8). Лечението с антипсихотици трябва да се съпътства с внимателно наблюдение на високорисковите пациенти.

### Сърдечносъдови нарушения

Арипипразол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с доказано сърдечносъдово заболяване (анамнеза за инфаркт на миокарда или исхемична болест на

сърцето, сърдечна недостатъчност или нарушения на проводимостта), мозъчно-съдово заболяване, условия, които биха довели до предразположение на пациентите към хипотония (обезводняване, хиповолемия и лечение с антихипертензивни лекарствени продукти) или към хипертония, в това число ускорена или злокачествена.

Съобщени са случаи на венозна тромбоемболия (ВТЕ) при пациенти, приемащи антипсихотични лекарствени продукти. Тъй като при тези пациенти често се наблюдават придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори следва да бъдат идентифицирани преди и по време на терапията с арипипразол и да се предприемат превантивни мерки.

#### Удължаване на QT интервала

При клинични проучвания на арипипразол, честотата на удължаване на QT интервала е била сравнима с плацебо. Арипипразол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с фамилен анамнез за удължаване на QT интервала (вж. точка 4.8).

#### Тардивна дискинезия

При клинични проучвания с продължителност една година или по-малко, има нечести съобщения за появила се дискинезия по време на лечението с арипипразол. При появата на признаци и симптоми на тардивна дискинезия при пациенти на лечение с арипипразол, трябва да се обмисли възможността за намаляване на дозата или прекратяване на лечението (вж. точка 4.8). Тези симптоми може временно да се влошат или да се появят, дори след спиране на лечението.

#### Други екстрапирамидни симптоми (EPS)

В клинични проучвания на арипипразол при деца са наблюдавани акатизия и паркинсонизъм. При появата на признаци и симптоми на други EPS при пациенти приемащи арипипразол, трябва да се обмисли възможността за намаляване на дозата и внимателно клинично наблюдение.

#### Невролептичен малигнен синдром (NMS)

NMS е потенциално летален комплекс от симптоми, свързан с антипсихотици. При клинични проучвания са докладвани редки случаи на NMS по време на лечение с арипипразол. Клиничните прояви на NMS са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушен ментален статус и данни за автономна нестабилност (промени в пулса или кръвното налягане, тахикардия, диафореза и сърдечна аритмия). Допълнително може да са налице и повишени стойности на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Съобщава се също така, обаче, и за повишени стойности на креатин фосфокиназа и рабдомиолиза, които не са непременно във връзка с NMS. Ако пациент развие признаци или симптоми, показателни за NMS, или има необяснимо висока температура без допълнителни клинични прояви на NMS, приемът на всички антипсихотици, включително арипипразол, трябва да се преустанови.

#### Гърчове

При клинични проучвания са докладвани нечести случаи на гърчове по време на лечение с арипипразол. Ето защо арипипразол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които имат анамнез за гърчове или имат състояния, свързани с гърчове (вж. точка 4.8).

## Възрастни пациенти с психоза, свързана с деменция

### *Повишена смъртност*

В три плацебо-контролирани проучвания на арипипразол при възрастни пациенти (n = 938, средна възраст 82,4 г., от 56 до 99 г.) с психоза, свързана с болестта на Алцхаймер, пациентите, лекувани с арипипразол, са били изложени на по-голям риск от смърт в сравнение с групата на плацебо. Честотата на смърт при лекуваните с арипипразол пациенти е била 3,5 % в сравнение с 1,7 % при групата с плацебо. Макар че причините за смъртта са били различни, повечето случаи са били свързани със сърдечносъдови инциденти (напр. сърдечна недостатъчност, внезапна смърт) или инфекции (напр. пневмония) (вж. точка 4.8).

### *Цереброваскуларни нежелани реакции*

В същите проучвания се съобщава за цереброваскуларни нежелани реакции (напр. инсулт, преходна исхемична атака), в т.ч. и летален изход (средна възраст 84 г., от 78 до 88 г.). Общо при 1,3 % от лекуваните с арипипразол пациенти се съобщава за цереброваскуларни нежелани реакции, в сравнение с 0,6 % от плацебо-лекувани пациенти. Разликата не е статистически значима. В едно клинично проучване фиксирана доза обаче се съобщава за значима връзка между дозата и отговора по отношение на цереброваскуларните нежелани реакции при пациенти, лекувани с арипипразол (вж. точка 4.8).

Арипипразол не е показан за лечение на пациенти с психоза, свързана с деменция.

## Хипергликемия и захарен диабет

Има съобщения за хипергликемия, в някои случаи прекомерна и свързана с кетоацидоза или хиперосмоларна кома или смърт при пациенти, лекувани с атипични антипсихотици, включително арипипразол. Рисковите фактори, които могат да предразположат пациентите към тежки усложнения, включват затлъстяване и фамилна анамнеза за диабет. В клиничните проучвания с арипипразол не са наблюдавани значими различия по отношение на честотата на нежеланите реакции, свързани с хипергликемия (включително диабет), или по отношение на абнормни лабораторни стойности на гликемия в сравнение с плацебо. Няма точна оценка на риска за свързани с хипергликемията нежелани реакции при пациентите, лекувани с арипипразол и с други атипични антипсихотици, за да може да се направи директно сравнение. Пациентите, лекувани с някакви антипсихотици, включително и арипипразол, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хипергликемия (напр. полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), като състоянието на пациенти със захарен диабет или с рискови фактори за захарен диабет трябва редовно да се проследява, поради опасност от влошаване на глюкозния контрол (вж. точка 4.8).

## Свръхчувствителност

При арипипразол могат да възникнат реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с алергични симптоми (вж. точка 4.8).

## Увеличаване на теглото

Увеличаване на теглото се наблюдава често при пациенти с шизофрения и биполярна мания поради съпътстващи заболявания, използване на антипсихотици, за които се знае, че водят до увеличено тегло, нездравословен начин на живот, като може да се стигне до тежки усложнения. За увеличаване на теглото се съобщава в постмаркетинговия период при пациенти, на които е предписан арипипразол. Ако има такива случаи, те са обикновено при пациенти със значителни рискови фактори, например предишно заболяване от диабет, нарушения на щитовидната жлеза или аденом на хипофизата. В клиничните проучвания няма данни, че арипипразол предизвиква клинично значимо увеличаване на теглото при възрастни (вж. точка 5.1). В клинични проучвания при юноши с биполярна мания, арипипразол се свързва с увеличаване на теглото след 4-седмично лечение. Юноши с биполярна мания трябва да се проследяват за увеличаване

на теглото. Ако се наблюдава клинично значимо увеличение на теглото, трябва да се обмисли намаляване на дозата (вж. точка 4.8).

### Дисфагия

Езофагеален дисмотилитет и аспириране са свързани с употребата на антипсихотици, включително арипипразол. Арипипразол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

### Патологично влечение към хазарт и други разстройства в контрола на импулсите

Пациентите могат да изпитват повишени влечения, особено към хазарт, както и невъзможност за контрол на тези влечения, докато приемат арипипразол. Другите съобщени влечения включват: повишени сексуални желания, компулсивно пазаруване, преяждане или компулсивно преяждане и други видове импулсивно и компулсивно поведение. Важно е лекарите, предписващи лекарството, да разпитват пациентите или техните болногледачи специално за развитието на ново или повишено влечение към хазарт, сексуални желания, компулсивно пазаруване, преяждане или компулсивно преяждане, или други влечения по време на лечението с арипипразол. Трябва да се отбележи, че симптомите на разстройства в контрола на импулсите, могат да са свързани с основното заболяване; въпреки това, в някои случаи се съобщава за прекратяване на влеченията при намаляване на дозата или спиране на приема на лекарството. Разстройствата в контрола на импулсите могат да навредят на пациента и други хора, ако не бъдат разпознати. Обмислете намаляване на дозата или спиране на лекарството, ако пациентът развие подобни влечения, докато приема арипипразол (вж. точка 4.8)

### Пациенти със съпътстващ синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието (ADHD)

Въпреки че биполарното разстройство тип I и ADHD много често са съпътстващи заболявания, са налични много ограничени данни за безопасност при едновременно приложение на арипипразол и стимуланти; поради това се изисква особено внимание, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно.

### Падания

Арипипразол може да причини сънливост, постурална хипотония, моторна и сензорна нестабилност, които могат да доведат до падания. Необходимо е внимание, когато се лекуват пациенти с по-висок риск, и трябва да се обмисли по-ниска начална доза (напр. пациенти в старческа възраст или изтощени пациенти; вж. точка 4.2).

### Лактоза

Арипипразол Zentiva таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

### Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Поради своя  $\alpha$ 1-адренергичен рецепторен антагонизъм, арипипразол може да усилва ефекта на някои антихипертензивни лекарствени продукти.

Поради основните ефекти на арипипразол върху ЦНС е необходимо повишено внимание при приложение на арипипразол в комбинация с алкохол или други лекарствени продукти,



действащи върху ЦНС, с припокриващи се нежелани лекарствени реакции, като седация (вж. точка 4.8).

Трябва да се внимава много, ако арипипразол се прилага едновременно с лекарствени продукти, причиняващи удължаване на QT интервала или електролитен дисбаланс.

#### Възможност за въздействие на други лекарствени продукти върху арипипразол

H2-антагонистът фамотидин, инхибитор на стомашната киселинност, намалява скоростта на абсорбция на арипипразол, но този ефект няма клинична значимост.

Арипипразол се метаболизира чрез множество метаболитни пътища, включващи ензимните системи CYP2D6 и CYP3A4, но не и CYP1A. Ето защо при пушачи не се налага промяна на дозата.

#### *Хинидин и други CYP2D6 инхибитори*

В клинично проучване при здрави доброволци силен инхибитор на CYP2D6 (хинидин) води до повишаване на AUC на арипипразол със 107 %, докато стойността на  $C_{max}$  остава непроменена. AUC и  $C_{max}$  на дехидроарипипразол, който е активен метаболит на арипипразол, намаляват съответно с 32 % и 47 %. При едновременното приложение на арипипразол с хинидин, дозата на арипипразол трябва да се намали почти наполовина спрямо обичайно предписваната доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други силни инхибитори на CYP2D6, като флуоксетин и пароксетин, поради което е необходимо същото редуциране на дозата.

#### *Кетоконазол и други CYP3A4 инхибитори*

В клинично проучване при здрави доброволци, силен инхибитор на CYP3A4 (кетоконазол) повишава AUC и  $C_{max}$  на арипипразол съответно с 63 % и 37 %. AUC и  $C_{max}$  на дехидроарипипразол се повишават съответно със 77 % и 43 %. При бавни CYP2D6 метаболитатори едновременното приложение на силни инхибитори на CYP3A4 може да доведе до по-високи плазмени концентрации на арипипразол в сравнение с тези при бързи CYP2D6 метаболитатори. Когато се обмисля едновременно приложение на кетоконазол или други силни инхибитори на CYP3A4 и арипипразол, потенциалните ползи трябва да надвишават потенциалните рискове за пациента. При едновременно приложение на кетоконазол и арипипразол, дозата на арипипразол трябва да се намали наполовина, спрямо обичайно прилаганата доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други силни инхибитори на CYP3A4, като итраконазол и HIV протеазни инхибитори, поради което е необходимо същото редуциране на дозата (вж. точка 4.2).

При преустановяване на приема на CYP2D6 или CYP3A4 инхибитор, дозата на арипипразол трябва да се повиши до тази прилагана преди започване на комбинираното лечение.

Когато слаби инхибитори на CYP3A4 (напр. дилтиазем) или CYP2D6 (напр. есциталопрам) се използват едновременно с арипипразол, може да се очаква слабо повишаване на плазмените концентрации на арипипразол.

#### *Карбамазепин и други CYP3A4 индуктори*

След едновременно приложение на карбамазепин, силен индуктор на CYP3A4, и перорален арипипразол на пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство, измерените геометрични средни стойности на  $C_{max}$  и AUC на арипипразол са били по-ниски със съответно 68 % и 73 %, спрямо тези при самостоятелното приложение на арипипразол (30 mg). По същия начин геометричните средни стойности на  $C_{max}$  и AUC на дехидроарипипразол след едновременно приложение с карбамазепин са по-ниски съответно с 69 % и 71 %, спрямо тези при самостоятелното приложение на арипипразол.

При едновременно приложение на арипипразол и карбамазепин, дозата на арипипразол трябва да бъде удвоена. Подобни ефекти може да се очакват и при съпътстващата употреба на

арипипразол и други индуктори на CYP3A4 (като рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, ефавиренц, невирапин и жълт кантарион), което налага подобно повишаване на дозата. При преустановяване на приема на силните CYP3A4 индуктори, дозата на арипипразол трябва да се редуцира до препоръчителната доза.

#### *Валпроат и литий*

При едновременната употреба на валпроат или литий с арипипразол не е наблюдавана клинично значима промяна в концентрациите на арипипразол и поради това не е необходимо коригиране на дозата, когато валпроат или литий се употребяват с арипипразол.

#### Потенциална възможност на арипипразол да въздейства върху други лекарствени продукти

В клинични проучвания дози от 10 - 30 mg дневно арипипразол не са показали значим ефект върху метаболизма на субстратите на CYP2D6 (съотношение декстрометорфан/3-метоксиморфинан), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) и CYP3A4 (декстрометорфан). Освен това арипипразол и дехидроарипипразол не са показали потенциал за въздействие върху CYP1A2-медиацията метаболизъм *in vitro*. Ето защо не се очаква арипипразол да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия, медиации от тези ензими.

При едновременното приложение на арипипразол с валпроат, литий или ламотрижин, не са наблюдавани клинично значими промени в концентрациите на валпроат, литий или ламотрижин.

#### *Серотонинов синдром*

Съобщават се случаи на серотонинов синдром при пациенти, приемащи арипипразол, като възможните признаци и симптоми, свързани с това състояние, могат да се появяват особено при съпътстваща употреба на серотонинергични лекарствени продукти, като например селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин/селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин-норадреналин (SSRI/SNRI) или такива, за които е известно, че повишават концентрациите на арипипразол (вж. точка 4.8).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Не са провеждани адекватни и добре контролирани проучвания с арипипразол при бременни жени. Докладвани са конгенитални аномалии, обаче, не може да се установи причинно-следствена връзка с арипипразол. Проучванията при животни не изключват възможността за развитие на токсичност (вж. точка 5.3). Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомят лекуващия лекар в случай на поява на бременност или ако планират такава по време на лечението с арипипразол. Поради недостатъчните данни за безопасност при хора и резултатите, получени от репродуктивните проучвания при животни, този лекарствен продукт не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаите, когато очакваната полза ясно оправдава потенциалния риск за плода.

При новородени, изложени на антипсихотици (включително арипипразол) през третия триместър на бременността, има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане след раждането, които могат да варират по тежест и продължителност. Докладвани са случаи на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранителни разстройства. Затова новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны (вж. точка 4.8).

## Кърмене

Арипипразол/метаболитите се екскретират в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати/да не се започва терапия с арипипразол, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

## Фертилитет

Арипипразол не уврежда фертилитета въз основа на данни от проучвания за репродуктивна токсичност.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Арипипразол повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини в резултат на потенциалните ефекти върху нервната система и зрението като седация, сомнолентност, синкоп, замъглено зрение, диплопия (вж. точка 4.8).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при плацебо-контролирани проучвания са акатизия и гадене, появяващи се при над 3 % от пациентите, лекувани с арипипразол перорално.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежелани лекарствени реакции (НЛР), свързани с арипипразол, са изброени в таблица по-долу. Таблицата се основава на нежелани събития, докладвани по време на клиничните проучвания и/или постмаркетинговата употреба.

Всички НЛР са изброени по системо-органен клас и честота; много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата на нежеланите реакции, съобщени по време на постмаркетинговата употреба, не може да бъде определена, тъй като те са получени от спонтанни съобщения. Следователно честотата на тези нежелани събития се определя като „с неизвестна честота“.

	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>С неизвестна честота</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			Левкопения Неутропения Тромбоцитопения
<b>Нарушения на имунната система</b>			Алергична реакция (например анафилактична реакция, ангиоедем, включително подуване на езика, едем на езика, едем на лицето, алергичен пруритус или уртикария)
<b>Ендокринни нарушения</b>		Хиперпролактинемия Понижен пролактин в кръвта	Диабетна хиперосмолярна кома Диабетна кетоацидоза

	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>С неизвестна честота</b>
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Захарен диабет	Хипергликемия	Хипонатремия Анорексия
<b>Психични нарушения</b>	Безсъние Тревожност Безпокойство	Депресия Хиперсексуалност	Суициден опит, суицидна идеация и извършено самоубийство (вж. точка 4.4) Патологично влечение към хазарт Разстройства в контрола на импулсите Преяждане Компулсивно пазаруване Пориомания Агресия Възбуда Нервност
<b>Нарушения на нервната система</b>	Акатизия Екстрапирамидни нарушения Тремор Главоболие Седация Сомнолентност Замаяност	Тардивна дискинезия Дистония Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром Генерализиран тонично-клоничен припадък тип „grand mal,“ Серотонинов синдром Нарушение на говора
<b>Нарушения на очите</b>	Замъглено зрение	Диплопия Фотофобия	Окулогирична криза
<b>Сърдечни нарушения</b>		Тахикардия	Внезапна необяснима смърт Torsades de pointes Камерна аритмия Сърдечен арест Брадикардия
<b>Съдови нарушения</b>		Ортостатична хипотония	Венозна тромбоемболия (включително белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза) Хипертония Синкоп
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>		Хълцане	Аспирационна пневмония Ларингоспазъм Орофарингеален спазъм
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Констипация Диспепсия Гадене Хиперсаливация Повръщане		Панкреатит Дисфагия Диария Кореман дискомфорт Стомашен дискомфорт
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			Чернодробна недостатъчност Хепатит Жълтеница
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			Обрив Реакция на фоточувствителност Алопеция

	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>С неизвестна честота</b>
			Хиперхидроза Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			Рабдомиолиза Миалгия Скованост
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			Инконтиненция на урина Задържане на урина
<b>Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период</b>			Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)
<b>Нарушения на репродуктивната система и гърдите</b>			Приапизъм
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Умора		Нарушения в терморегулацията (например хипотермия, пирексия) Болка в гърдите Периферен оток
<b>Изследвания</b>			Намалено тегло Увеличено тегло Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена гама глутамил трансфераза Повишена алкална фосфатаза Удължен QT интервал Повишена кръвна захар Повишен гликиран хемоглобин Флуктуация на кръвната захар Повишена креатин фосфокиназа

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Възрастни

##### *Екстрапирамидни симптоми (EPS)*

*Шизофрения* - при продължително, 52-седмично контролирано проучване, при пациентите на лечение с арипипразол като цяло е наблюдавана по-ниска честота (25,8 %) на EPS, включително паркинсонизъм, акатизия, дистония и дискинезия, в сравнение с пациентите, лекувани с халоперидол (57,3 %). При продължително, 26-седмично, плацебо-контролирано проучване, честотата на EPS е 19 % при пациентите на лечение с арипипразол и 13,1 % при

пациентите на плацебо. В друго дългосрочно 26-седмично контролирано проучване, честотата на EPS е 14,8 % при пациентите на лечение с арипипразол и 15,1 % при пациентите на лечение с оланзапин.

*Манийни епизоди при биполлярно разстройство тип I* – при 12-седмично контролирано проучване честотата на EPS е 23,5 % при пациентите на лечение с арипипразол и 53,3 % при пациентите на лечение с халоперидол. В друго 12-седмично проучване честотата на EPS е 26,6 % при пациентите на лечение с арипипразол и 17,6 % при пациентите на лечение с литий. При дългосрочната 26-седмична поддържаща фаза на плацебо-контролирано проучване, честотата на EPS е 18,2 % при пациентите на лечение с арипипразол и 15,7 % при пациентите на плацебо.

#### *Акатизия*

При плацебо-контролирани проучвания, честотата на акатизия при пациенти с биполлярно разстройство е била 12,1 % при лекуваните с арипипразол и 3,2 % при групата на плацебо. При пациентите с шизофрения честотата на акатизия е 6,2 % при лекуваните с арипипразол и 3,0 % при групата на плацебо.

#### *Дистония*

*Ефект на класа* – симптомите на дистония, удължени абнормни контракции на мускулни групи, могат да се появят при чувствителни индивиди по време на първите няколко дни на лечение. Симптомите на дистония включват: спазъм на вратните мускули, понякога прогресиращ до стягане в гърлото, затруднено преглъщане, затруднено дишане и/или протрузия на езика. Въпреки че тези симптоми могат да се появят и при ниски дози, те се появяват по-често и са по-тежки при по-силните антипсихотици и при по-високи дози антипсихотици от първо поколение. Повишен риск от остра дистония се наблюдава при мъжете и при по-младите възрастови групи.

#### *Пролактин*

В клинични проучвания за одобрените показания и в постмаркетинговия период, при използване на арипипразол се наблюдава както увеличение, така и намаление на серумния пролактин в сравнение с изходното ниво (вж. точка 5.1).

#### *Лабораторни параметри*

При сравнението на арипипразол и плацебо, по отношение на броя пациенти, при които са наблюдавани клинично значими промени в рутинните лабораторни и липидните параметри (вж. точка 5.1), не са наблюдавани клинично значими различия. Повишаване на СРК (креатин фосфокиназата), обикновено преходно и асимптомно, е наблюдавано при 3,5 % от пациентите на лечение с арипипразол в сравнение 2,0 % от пациентите на плацебо.

#### *Педиатрична популация*

##### *Шизофрения при юноши на и над 15 години*

В краткосрочно плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 302 юноши (13 до 17 години) с шизофрения, честотата и вида на нежеланите лекарствени реакции са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти, с изключение на следните нежелани събития, които са наблюдавани по-често при юноши, приемащи арипипразол, отколкото при възрастни, приемащи арипипразол (и по-често в сравнение с плацебо): сомнолентност/седация и екстрапирамидни нарушения са докладвани много често ( $\geq 1/10$ ), сухота в устата, повишен апетит и ортостатична хипотония са докладвани често ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Профилът на безопасност в 26-седмично, отворено разширено проучване е подобен на профила на безопасност на краткосрочното, плацебо-контролирано проучване.

Профилът на безопасност в дългосрочно, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване е също сходен, с изключение на следните реакции, които се съобщават по-често, отколкото при педиатрични пациенти, приемащи плацебо: намаляване на теглото, повишаване на инсулина в кръвта, аритмия и левкопения се съобщават често ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

В сборната популация юноши с шизофрения (13 до 17 години) с експозиция до 2 години, честотата на ниски серумни нива на пролактин при юноши от женски пол (<3 ng/ml) и от мъжки пол (<2 ng/ml) е съответно 29,5 % и 48,3 %. В популацията юноши (13 до 17 години) с шизофрения с експозиция на арипипразол от 5 до 30 mg в продължение на до 72 месеца, честотата на ниски серумни нива на пролактин при женският пол (<3 ng/ml) и мъжкият пол (<2 ng/ml) е съответно 25,6 % и 45,0 %.

В две дългосрочни проучвания при пациенти юноши (13 до 17 години) с шизофрения и биполарно разстройство, лекувани с арипипразол, честотата на ниски серумни нива на пролактин при жени (< 3 ng/ml) и мъже (< 2 ng/ml) е съответно 37,0 % и 59,4 %.

#### *Манийни епизоди при биполарно разстройство тип I при юноши на и над 13 години*

Честотата и типа на нежеланите лекарствени реакции при юноши с биполарно разстройство тип I са подобни на тези при възрастни, с изключение на следните: много чести ( $\geq 1/10$ ) сомнолентност (23,0 %), екстрапирамидно нарушение (18,4 %), акатизия (16,0 %) и отпадналост (11,8 %); чести ( $\geq 1/100$ , < 1/10) болка в горната абдоминална област, увеличение на сърдечната честота, увеличаване на телглото, повишен апетит, мускулно потрепване и дискинезия.

Следните нежелани лекарствени реакции са имали вероятен дозозависим характер: екстрапирамидно нарушение (със следната честота 10 mg, 9,1 %; 30 mg, 28,8 %; плацебо, 1,7 %); и акатизия (със следната честота 10 mg, 12,1 %; 30 mg, 20,3 %; плацебо, 1,7 %).

Средните промени в телесното тегло при юноши с биполарно разстройство тип I на 12-та и 30-та седмица за арипипразол са 2,4 kg и 5,8 kg и при плацебо съответно 0,2 kg и 2,3 kg.

При педиатричната популация, сомнолентност и отпадналост са наблюдавани по-често при пациенти с биполарно разстройство, отколкото при пациенти с шизофрения.

При педиатричната популация с биполарно разстройство (10 до 17 години) при експозиция до 30 седмици, честотата на ниски нива на пролактин в серума при индивиди от женски пол (<3 ng/ml) и индивиди от мъжки пол (<2 ng/ml) е съответно 28,0 % и 53,3 %.

#### *Патологично влечение към хазарт и други разстройства в контрола на импулсите*

Възможна е поява на патологично влечение към хазарт, хиперсексуалност, компулсивно пазаруване и преяждане или компулсивно преяждане при пациенти, лекувани с арипипразол (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## **4.9 Предозиране**

### Признаци и симптоми

При клинични проучвания и от постмаркетинговия опит е установено, че случайното или умишлено остро предозиране само с арипипразол при възрастни пациенти, за които е съобщено, че са приели приблизително дози до 1 260 mg, не е довело до летален изход. Наблюдаваните симптоми и признаци с потенциално клинично значение включват летаргия, повишено кръвно налягане, сънливост, тахикардия, гадене, повръщане и диария. Освен това има съобщения за инцидентно предозиране само с арипипразол (достигащо до 195 mg) при деца без летален изход. Потенциално сериозните признаци и симптоми от медицинска гледна точка, включват сомнолентност, преходна загуба на съзнание и екстрапирамидни симптоми.

## Лечение при предозиране

Лечението при предозиране трябва да включва поддържащо лечение, осигуряване на проходими дихателни пътища, оксигенация и вентилация, както и назначаването на симптоматично лечение. Трябва да се има предвид вероятността от употребата на няколко лекарствени продукта. Затова е необходимо да се започне незабавно мониториране на сърдечносъдовата система, което трябва да включва непрекъснато електрокардиографско проследяване за улавянето на възможна аритмия. При всяко потвърдено или подозирано предозиране с арипипразол е необходимо постоянно проследяване и наблюдение на пациента до неговото пълно възстановяване.

Активен въглен (50 g), приложен до 1 час след приема на арипипразол, намалява  $C_{max}$  на арипипразол с около 41 % и AUC с около 51 %, което предполага възможност за лечение на предозирането с активен въглен.

## Хемодиализа

Въпреки че няма данни относно ефекта на хемодиализата при лечение на предозирането с арипипразол, не се очаква хемодиализата да се окаже полезна в този случай, тъй като арипипразол се свързва във висока степен с плазмените протеини.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: психолептици, други антипсихотици, АТС код: N05AX12

#### Механизъм на действие

Предполага се, че ефикасността на арипипразол при шизофрения и биполарно разстройство тип I се дължи на комбинацията от частичен агонизъм спрямо допаминовите D2 и серотониновите 5-HT<sub>1A</sub> рецептори и антагонизъм спрямо серотониновите 5-HT<sub>2A</sub> рецептори. Арипипразол проявява антагонистични свойства при животински модели с допаминергична хиперктивност и агонистични свойства при животински модели с допаминергична хипоактивност. Арипипразол проявява висок афинитет на свързване *in vitro* с допаминовите D2 и D3, серотонинови 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>2A</sub> рецептори и умерен афинитет спрямо допаминовите D4, серотониновите 5-HT<sub>2C</sub> и 5-HT<sub>7</sub>, алфа1-адренергичните и H1 хистаминови рецептори. Арипипразол проявява и умерен афинитет към местата на обратно поемане на серотонин и незначителен ефект към мускариновите рецептори. Взаимодействието с други рецептори, различни от допаминовите и серотонинови подтипове, обяснява някои от другите клинични ефекти на арипипразол.

Дози арипипразол от 0,5 до 30 mg, прилагани веднъж дневно при здрави доброволци за период от 2 седмици, водят до дозозависимо намаляване на свързването на <sup>11</sup>C-раклоприд, специфичен D2/D3 рецепторен лиганд, в областта на каудата и путамена, установено с помощта на позитронна емисионна томография.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Възрастни

##### *Шизофрения*

В три краткосрочни (4 до 6 седмици) плацебо-контролирани проучвания, включващи 1 228 възрастни пациенти с шизофрения, проявяваща се с позитивни или негативни симптоми, арипипразол е показал статистически значимо по-голямо подобрение на психичните симптоми, в сравнение с плацебо.



Арипипразол е ефективен по отношение на запазване на клиничното подобрене при продължително лечение при възрастни пациенти, показали отговор при започване на лечението. При проучване, контролирано с халоперидол, броят на повлиялите се пациенти, при които отговорът спрямо лекарствения продукт се е запазил в продължение на 52-седмици, е сходен при двете групи (арипипразол 77 % и халоперидол 73 %). По отношение на броя пациенти, завършили проучването, при групата на арипипразол той е значително по-голям (43 %), в сравнение с халоперидол (30 %). Действителните скорове по скалите за оценка, използвани като вторични крайни точки, включително PANSS и скалата на Montgomery-Asberg за оценка на депресия (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) показват значително подобрене спрямо халоперидол.

При 26-седмично, плацебо-контролирано проучване при възрастни стабилизирани пациенти с хронична шизофрения, арипипразол е показал значително по-голямо редуциране на честотата на рецидивите, 34 % при групата на арипипразол и 57 % при плацебо.

#### *Увеличаване на теглото*

В клинични проучвания арипипразол не е показал, че води до клинично значимо повишаване на теглото. В 26-седмично, двойнослепо, многонационално проучване при шизофрения, контролирано с оланзапин, при 314 възрастни пациенти, при което увеличението на теглото е първична крайна точка, значително по-малко пациенти са имали най-малко 7 % повишаване на теглото спрямо изходните стойности (например увеличение на теглото с най-малко 5,6 kg при средно изходно тегло ~80,5 kg) при групата на арипипразол (n = 18, или 13 % от оценените пациенти), в сравнение с оланзапин (n = 45, или 33 % от оценените пациенти).

#### *Липидни параметри*

При сборен анализ на липидните параметри от плацебо-контролирани клинични проучвания при възрастни няма данни, че арипипразол причинява клинично значими промени в нивата на общия холестерол, триглицеридите, липопротеините с висока плътност (HDL) и липопротеините с ниска плътност (LDL).

#### *Пролактин*

Нивата на пролактин са оценявани във всички проучвания за всички дози арипипразол (n = 28 242). Честотата на хиперпролактинемия или увеличаване на серумния пролактин при пациенти, лекувани с арипипразол (0,3 %), е подобна на тази при плацебо (0,2 %). При пациенти, които приемат арипипразол, медианата на времето до началото е 42 дни, а медианата на продължителност е 34 дни.

Честотата на хипопрولاктинемия или намаляване на серумния пролактин при пациенти, лекувани с арипипразол, е 0,4 % в сравнение с 0,02 % при пациенти, лекувани с плацебо. При пациенти, получаващи арипипразол, медианата на времето до началото е 30 дни, а медианата на продължителност е 194 дни.

#### *Манийни епизоди при биполарно разстройство тип I*

В две 3-седмични плацебо-контролирани проучвания при монотерапия с променливи дози при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно разстройство тип I, арипипразол е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо при намаляване на маниийните симптоми за 3 седмици. Тези проучвания са включвали пациенти със или без психотични симптоми и със или без бързо циклично протичане.

В едно 3-седмично плацебо-контролирано проучване на монотерапия с фиксирана доза при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно разстройство тип I, арипипразол не е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо.

В две 12-седмични, плацебо и активно контролирани проучвания при монотерапия при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно разстройство тип I, със или без психотични симптоми, арипипразол е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо на 3-та седмица и поддържане на ефект, сравнимо с литий или халоперидол, на 12-та седмица. Арипипразол е

показал и достигане на симптоматична ремисия на манията на 12-та седмица при част от пациентите, сравнима с тази при литий или халоперидол.

В едно 6-седмично плацебо-контролирано проучване при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно разстройство тип I, със или без психотични симптоми, които частично не се повлияват от монотерапия с литий или валпроат при терапевтични серумни нива за 2 седмици, добавянето на арипипразол като допълнително лечение е довело до по-висока ефикасност при намаляване на маниейните симптоми в сравнение с монотерапията с литий или валпроат.

В едно 26-седмично плацебо-контролирано проучване, последвано от 74-седмично продължение при маниейни пациенти, постигнали ремисия с арипипразол по време на стабилизационната фаза преди рандомизация, арипипразол е показал превъзходство над плацебо за предотвратяване на биполарни рецидиви, предимно за предотвратяване на мания, но не е показал превъзходство над плацебо за предотвратяване на рецивите на депресия.

При едно 52-седмично плацебо-контролирано проучване при пациенти с биполарно разстройство тип I с настоящ маниен или смесен епизод, които са достигнали стабилна ремисия (скала на Young за оценка на мания [Young Mania Rating Scale, YMRS] и MADRS с общ скор  $\leq 12$ ) на арипипразол (10 mg/дневно до 30 mg/дневно), добавен към литий или валпроат за 12 последователни седмици, добавеният арипипразол е показал превъзходство спрямо плацебо с 46 % понижен риск (коефициент на риск 0,54) при превенция на биполарен рецидив и 65 % понижен риск (коефициент на риск 0,35) при превенция на рецидив на мания спрямо добавеното плацебо, но не е показал превъзходство спрямо плацебо при превенция на рецидив на депресия. Добавеният арипипразол е показал превъзходство спрямо плацебо при вторичния показател за резултат, скорове по скалата „Глобално клинично впечатление – биполарна версия (Clinical Global Impression - Bipolar version, CGI-BP) за тежест на заболяването (SOI; мания). В това проучване, избраните от изследователите пациенти са били на отворена монотерапия с литий или с валпроат, за да се установи частична липса на отговор. Пациентите са били стабилизиращи за най-малко 12 последователни седмици с комбинацията от арипипразол и същия стабилизатор на настроението.

Стабилизиращите пациенти след това са рандомизирани да продължат същия стабилизатор на настроението с двойнослепо приложение на арипипразол или плацебо. Четири подгрупи със стабилизатори на настроението са оценени в рандомизираната фаза: арипипразол + литий; арипипразол + валпроат; плацебо + литий; плацебо + валпроат.

Честотата по Kaplan-Meier на рецидив на епизод на настроението за рамото с допълнителна терапия са 16 % за арипипразол + литий и 18 % за арипипразол + валпроат, в сравнение с 45 % за плацебо + литий и 19 % за плацебо + валпроат.

### Педиатрична популация

#### *Шизофрения при юноши*

В 6-седмично плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 302 юноши с шизофрения (13 до 17 години), с позитивни или негативни симптоми, арипипразол се свързва със статистически значимо по-голямо подобрене на психотичните симптоми, в сравнение с плацебо. В субанализ при юношите на възраст между 15 и 17 години, представляващи 74 % от цялата включена в проучването популация, поддържане на ефекта се наблюдава в продължение на 26-седмичното отворено разширено проучване.

В едно 60- до 89-седмично, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при юноши (n = 146; възраст 13 до 17 години) с шизофрения има статистически значима разлика в честотата на рецидив на психотични симптоми между групата на арипипразол (19,39 %) и тази на плацебо (37,50 %). Точковата оценка на коефициента на риск (HR) е 0,461 (95 % доверителен интервал, 0,242 до 0,879) в цялата популация. В подгрупов анализ точковата оценка на HR е 0,495 за пациентите на възраст от 13 до 14 години, в сравнение с 0,454 за пациентите на възраст от 15 до 17 години. Оценката на HR за по-младата възрастова група (13 до 14 години) обаче не е точна, отразявайки по-малкия брой пациенти в тази група (арипипразол, n = 29; плацебо, n = 12), и доверителният интервал за тази оценка (вариращ от

0,151 до 1,628) не позволява да се направят изводи за наличието на ефект от лечението. За разлика от това 95%-ия доверителен интервал за HR в по-възрастната подгрупа (арипипразол, n = 69; плацебо, n = 36) е от 0,242 до 0,879 и следователно може да се направи извод за ефект от лечението при по-възрастните пациенти.

#### *Манийни епизоди при деца и юноши с биполарно разстройство тип I*

Арипипразол е проучен в 30-седмично, плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 296 деца и юноши (от 10 до 17 години), които са покривали критериите на DSM-IV (Диагностиче и статистически наръчник за психичните разстройства (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) четвърто издание) за биполарно разстройство тип I с манийни или смесени епизоди със или без психотична компонента и са имали Y-MRS резултат  $\geq 20$  на изходно ниво. Сред пациентите, включени в първичния анализ за ефикасност, 139 пациенти са имали съпътстваща диагноза ADHD (синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието).

Арипипразол е показал превъзходство в сравнение с плацебо при промяна от изходното ниво на 4-та и 12-та седмица върху общия скор по Y-MRS. В *post hoc* анализ подобрението спрямо плацебо е по-изразено при пациентите със съпътстващ ADHD, в сравнение с групата без ADHD, където няма разлика спрямо плацебо. Превенцията на рецидиви не е установена.

Най-честите нежелани събития, свързани с лечението при пациенти, приемащи 30 mg, са екстрапирамидно нарушение (28,3 %), сомнолентност (27,3 %), главоболие (23,2 %) и гадене (14,1 %). Средното увеличение на теглото за 30-седмичния период на лечение е 2,9 kg, в сравнение с 0,98 kg при пациентите, приемали плацебо.

#### *Раздразнителност, свързана с аутизъм при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2)*

Арипипразол е проучван при пациенти на възраст от 6 до 17 години в две 8-седмични, плацебо-контролирани проучвания [едно с променливи дози (2 - 15 mg дневно) и едно с фиксирани дози (5, 10 или 15 mg дневно)] и едно 52-седмично отворено проучване. Приложението в тези проучвания е започнало с доза 2 mg дневно, увеличена до 5 mg дневно след една седмица и увеличавана с по 5 mg дневно всяка седмица до достигане на таргетната доза. Повече от 75 % от пациентите са под 13-годишна възраст. Арипипразол е показал статистически значимо по-голяма ефикасност в сравнение с плацебо по подskalата за раздразнителност Контролен списък за отклонения в поведението (Aberrant Behaviour Checklist). Клиничната значимост на тази находка обаче не е установена. Профилът на безопасност включва увеличаване на теглото и промени в нивата на пролактин. Продължителността на това дългосрочно проучване за безопасност е ограничена до 52 седмици. В сборните проучвания честотата на ниски серумни нива на пролактин при женският пол ( $< 3$  ng/ml) и мъжкия пол ( $< 2$  ng/ml) сред лекуваните с арипипразол пациенти е съответно 27/46 (58,7 %) и 258/298 (86,6 %). В плацебо-контролираните проучвания, средното увеличение на теглото е 0,4 kg в групата на плацебо и 1,6 kg при арипипразол.

Арипипразол също е проучван в дългосрочно, поддържащо, плацебо-контролирано проучване. След стабилизиране с арипипразол за 13 до 26 седмици (2 - 15 mg/дневно), пациентите със стабилен отговор или са останали на арипипразол, или са преминали на плацебо за още 16 седмици. Честотата на рецидивите по Kaplan-Meier на 16-тата седмица е 35 % за арипипразол и 52 % за плацебо; коефициентът на риск за рецидив в рамките на 16 седмици (арипипразол/плацебо) е 0,57 (статистически незначителна разлика). Средното увеличение на теглото през фазата на стабилизиране с арипипразол (до 26-тата седмица) е 3,2 kg, а във втората фаза на проучването (16 седмици) се наблюдава допълнително средно увеличение от 2,2 kg за арипипразол в сравнение с 0,6 kg за плацебо. Екстрапирамидни симптоми са съобщавани главно по време на стабилизиращата фаза при 17 % от пациентите, а тремор – при 6,5 %.

#### *Тикове, свързани със синдрома на Tourette при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2)*

Ефикасността на арипипразол е проучена при педиатрични пациенти със синдром на Tourette (арипипразол: n = 99, плацебо: n = 44) в едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано, 8-седмично проучване с дизайн – групи на лечение с фиксирани дози въз основа на теглото при дозов диапазон от 5 mg/ден до 20 mg/ден и начална доза 2 mg. Пациентите са на

възраст от 7 до 17 години и имат среден скор 30 по Общ скор за тикове по Йейлската скала за обща тежест на тиковите (Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale, TTS-YGTSS) на изходно ниво. Арипипразол показва подобрене от 13,35 по скалата TTS-YGTSS от изходното ниво до седмица 8 за групата на ниска доза (5 mg или 10 mg) и 16,94 за групата на висока доза (10 mg или 20 mg) в сравнение с подобрене от 7,09 при групата на плацебо.

Ефикасността на арипипразол при педиатрични пациенти със синдром на Tourette (арипипразол: n = 32, плацебо: n = 29) е оценена също при променлив дозов диапазон от 2 mg до 20 mg на ден и начална доза 2 mg в 10-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено в Южна Корея. Пациентите са на възраст от 6 до 18 години и показват средна оценка 29 по TTS-YGTSS при изходните нива. Групата на арипипразол показва подобрене от 14,97 по TTS-YGTSS от изходното ниво до седмица 10 в сравнение с подобрене от 9,62 в групата на плацебо.

И при двете краткосрочни проучвания, клиничната значимост на получените данни за ефикасност не е установена, като се има предвид степента на лечебния ефект в сравнение с големия плацебо ефект и неясните ефекти относно психосоциалното функциониране. Липсват дългосрочни данни по отношение на ефикасността и безопасността на арипипразол при това променливо разстройство.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ арипипразол, в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на шизофрения и биполарно афективно разстройство тип I (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Арипипразол се абсорбира добре, като пикови плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 до 5 часа след приема. Арипипразол претърпява минимален пресистемен метаболизъм. Абсолютната перорална бионаличност при таблетната форма е 87 %. Богатата на мазнини храна не повлиява фармакокинетиката на арипипразол.

### Разпределение

Арипипразол се разпределя широко в целия организъм, като привидният обем на разпределение е 4,9 l/kg, показващ екстензивно екстраваскуларно разпределение. При терапевтични концентрации арипипразол и дехидроарипипразол се свързват над 99% със серумните протеини, предимно с албумина.

### Биотрансформация

Арипипразол се метаболизира във висока степен в черния дроб чрез три пътя на биотрансформация: дехидрогениране, хидроксилиране и N-деалкилиране. В *in vitro* проучвания е установено, че ензимите CYP3A4 и CYP2D6 са отговорни за дехидрогенирането и хидроксилирането на арипипразол, а N-деалкилирането се катализира от CYP3A4. Арипипразол е преобладаващата част от лекарствения продукт в системната циркулация. При стационарно състояние дехидроарипипразол, който е активния метаболит, представлява около 40% от AUC на арипипразол в плазмата.

### Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на арипипразол е приблизително 75 часа при бързи CYP2D6 метаболитори и около 146 часа при бавни CYP2D6 метаболитори.

Общият телесен клирънс на арипипразол е 0,7 ml/min/kg, като той е предимно чернодробен.

След еднократна перорална доза [<sup>14</sup>C]-маркиран арипипразол около 27 % от приложената радиоактивност се открива в урината, а около 60 % в изпражненията. По-малко от 1 % от непроменения арипипразол се екскретира с урината, около 18% се откриват в изпражненията в непроменен вид.

#### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на арипипразол и дехидроарипипразол при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години е подобна на тази при възрастни пациенти след коригиране за разликата в телесното тегло.

#### Фармакокинетика при специални групи пациенти

##### *Старческа възраст*

Не са установени различия във фармакокинетиката на арипипразол при здрави доброволци в старческа възраст и по-млади възрастни индивиди, както и никакви забележими ефекти на възрастта при популационен фармакокинетичен анализ на пациентите с шизофрения.

##### *Пол*

Не са установени различия във фармакокинетиката на арипипразол при здрави мъже и жени, както и никакви забележими ефекти на пола при популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с шизофрения.

##### *Тютюнопушене*

Популационната фармакокинетична оценка не е установила клинично значими ефекти на тютюнопушенето върху фармакокинетиката на арипипразол.

##### *Раса*

Популационната фармакокинетична оценка не показва доказателства за свързани с расата различия във фармакокинетиката на арипипразол.

##### *Бъбречно увреждане*

Установено е, че фармакокинетичните свойства на арипипразол и дехидроарипипразол при пациенти с тежко бъбречно заболяване са сходни с тези при млади здрави индивиди.

##### *Чернодробно увреждане*

При проучване с единична доза при пациенти с различна степен на чернодробна цироза (Child-Pugh клас А, В и С) не е установен значителен ефект на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на арипипразол и дехидроарипипразол, но в проучването са били включени само 3-ма пациенти с чернодробна цироза клас С, което е недостатъчно, за да се направи заключение относно техния метаболитен капацитет.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни за безопасност не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания, проучванията за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Значими токсикологични ефекти са наблюдавани само при дози или експозиция, превишаващи значително максималната доза или експозиция при човека, което показва, че тези ефекти са ограничени или не са свързани с клиничното приложение. Те включват: дозозависима адренкортикална токсичност (кумулиране на пигмент, липофусцин, и/или загуба на паренхимни клетки) при плъхове, при 104-седмично приложение на дози от 20 до 60 mg/kg/дневно (3 до 10 пъти над средната стационарна AUC при максималната препоръчителна доза при хора) и повишена честота на адренкортикалните карциноми и комбинирания адренкортикални аденоми/карциноми при женски плъхове, при доза

60 mg/kg/дневно (10 пъти над средната AUC в стационарно състояние при максималната препоръчителна доза при хора). Най-високата нетуморогенна експозиция при женски плъхове е надвишавала 7 пъти експозицията при Препоръчителната доза при хора.

Допълнително е наблюдавана и холелитиаза в резултат на преципитиране на сулфатните конюгати на хидрокси-метаболитите на арипипразол в жлъчката на маймуни след многократни перорални дози от 25 до 125 mg/kg/дневно (1 до 3 пъти над средната стационарна AUC при максималната препоръчителна клинична доза или 16 до 81 пъти над максималната препоръчана доза при хора на база mg/m<sup>2</sup>). Концентрациите на сулфатните конюгати на хидрокси арипипразол в жлъчката при хора при максималната допустима доза от 30 mg дневно обаче не са повече от 6 % от концентрациите, установени в жлъчката на маймуни при 39-седмично проучване и са доста под техните граници (6 %) на *in vitro* разтворимост.

При проучвания с многократно прилагане при ювенилни плъхове и кучета, токсичността на арипипразол е сравнима с токсичността, наблюдавана при възрастни животни, и няма данни за невротоксичност или нежелани ефекти, засягащи развитието.

Въз основа на резултатите от пълен набор от стандартни тестове за генотоксичност се счита, че арипипразол не е генотоксичен. При проучвания за репродуктивна токсичност е установено, че арипипразол не уврежда фертилността. Токсичност за развитието, включително дозозависима забавена фетална осификация и възможни тератогенни ефекти са наблюдавани при плъхове при дози, водещи до субтерапевтични експозиции (въз основа на AUC) и при зайци при дози, водещи до експозиции 3 и 11 пъти над средната стационарна AUC при максималната препоръчителна доза в клиничната практика. Токсичност при майката се появява при дози, подобни на тези, предизвикващи токсичност за развитието.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат  
Целулоза микрокристална  
Кросповидон  
Хидроксипропилцелулоза  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от OPA/Al/PVC/Al фолио (Al/Al блистер), картонена кутия  
Опаковки по: 14, 28, 49, 56 или 98 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Чешка република

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### Арипипразол Zentiva 5 mg таблетки

EU/1/15/1009/001  
EU/1/15/1009/002  
EU/1/15/1009/003  
EU/1/15/1009/004  
EU/1/15/1009/005

### Арипипразол Zentiva 10 mg таблетки

EU/1/15/1009/006  
EU/1/15/1009/007  
EU/1/15/1009/008  
EU/1/15/1009/009  
EU/1/15/1009/010

### Арипипразол Zentiva 15 mg таблетки

EU/1/15/1009/011  
EU/1/15/1009/012  
EU/1/15/1009/013  
EU/1/15/1009/014  
EU/1/15/1009/015

### Арипипразол Zentiva 30 mg таблетки

EU/1/15/1009/016  
EU/1/15/1009/017  
EU/1/15/1009/018  
EU/1/15/1009/019  
EU/1/15/1009/020

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 25 юни 2015 г.  
Дата на последно подновяване: 02 юни 2020 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Арипипразол Zentiva 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
Арипипразол Zentiva 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
Арипипразол Zentiva 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Арипипразол Zentiva 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 10 mg арипипразол (aripiprazole).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 37 mg лактоза (като монохидрат).

Арипипразол Zentiva 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 15 mg арипипразол ().

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 55,5 mg лактоза (като монохидрат).

Арипипразол Zentiva 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 30 mg арипипразол (aripiprazole).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 111 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка, диспергираща се в устата

Арипипразол Zentiva 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Бели до почти бели, кръгли таблетки с вдлъбнато релефно означение "10" от едната страна и делителна черта от другата страна, с диаметър около 7 mm.  
Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

Арипипразол Zentiva 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Бели до почти бели, кръгли, плоски таблетки със скосен ръб, с вдлъбнато релефно означение "15" от едната страна и гладки от другата страна, с диаметър около 8 mm.

Арипипразол Zentiva 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата

Бели до почти бели, кръгли таблетки с вдлъбнато релефно означение "30" от едната страна и делителна черта от другата страна, с диаметър около 10,2 mm.  
Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Арипипразол Zentiva е показан за лечение на шизофрения при възрастни и юноши на и над 15 години.

Арипипразол Zentiva е показан за лечение на умерени до тежки манийни епизоди при биполлярно разстройство тип I и за предотвратяване на нови манийни епизоди при възрастни, които страдат предимно от манийни епизоди, и чиито манийни епизоди се повлияват от лечение с арипипразол (вж. точка 5.1)

Арипипразол Zentiva е показан за лечение до 12 седмици на умерени до тежки манийни епизоди при биполлярно разстройство тип I при юноши на и над 13 години (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

#### Възрастни

##### *Шизофрения*

Препоръчителната начална доза Арипипразол Zentiva е 10 mg или 15 mg дневно, с поддържаща дневна доза 15 mg, приета веднъж дневно, независимо от храненето.

Арипипразол Zentiva е ефективен при доза, варираща от 10 mg до 30 mg дневно. Не е доказана повишена ефикасност при дози по-високи от препоръчителната дневна доза от 15 mg въпреки, че при отделни пациенти по-високи дози може да са от полза. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 30 mg.

##### *Манийни епизоди при биполлярно разстройство тип I*

Препоръчителната начална доза Арипипразол Zentiva е 15 mg, приета веднъж дневно, независимо от храненето, като монотерапия или комбинирана терапия (вж. точка 5.1). При някои пациенти по-високи дози може да са от полза. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 30 mg.

##### *Предотвратяване на рецидиви на манийни епизоди при биполлярно разстройство тип I*

За предотвратяване на рецидиви на манийни епизоди при пациенти, приемали арипипразол като монотерапия или комбинирана терапия, лечението продължава при същата доза. Промени в дневната дозировка, включително намаляване на дозата, трябва да се обмислят в зависимост от клиничното състояние.

#### Педиатрична популация

##### *Шизофрения при юноши на и над 15 години*

Препоръчителната доза на Арипипразол Zentiva е 10 mg/ден, приета веднъж дневно, независимо от храненето. Лечението започва с доза от 2 mg (като се използва подходящ лекарствен продукт, съдържащ арипипразол) в продължение на 2 дни, титрирана до 5 mg за още 2 дни за достигане на препоръчителната дневна доза от 10 mg. При необходимост, последващи увеличения на дозата, трябва да се правят със стъпки от 5 mg, без да се надвишава максималната дневна доза от 30 mg (вж. точка 5.1).

Арипипразол Zentiva е ефикасен при дози от 10 до 30 mg/дневно. Не е доказана повишена ефикасност при дневни дози по-високи от 10 mg, въпреки че някои пациенти може да се повлияят благоприятно от по-висока доза.

Арипипразол Zentiva не се препоръчва при пациенти с шизофрения на възраст под 15 години, поради недостатъчни данни за ефикасност и безопасност (вж. точки 4.8 и 5.1).

#### *Манийни епизоди при биполарно разстройство тип I при юноши на и над 13 години*

Препоръчителната доза Арипипразол Zentiva е 10 mg приета веднъж дневно, независимо от храненето. Лечението трябва да започне с 2 mg (като се използва подходящ лекарствен продукт, съдържащ арипипразол) за 2 дни, титрира се до 5 mg за още 2 дни, за да се достигне препоръчителната дневна доза от 10 mg.

Продължителността на лечението трябва да е минималната необходима за контрол на симптомите без да надвишава 12 седмици. Не се наблюдава повишаване на ефикасността при дози по-високи от 10 mg дневно, а дневна доза от 30 mg се свързва със съществено по-висока честота на значителни нежелани лекарствени реакции, включително екстрапирамидни събития, сомнолентност, отпадналост и увеличение на теллото (вж. точка 4.8). По тази причина, дози по-високи от 10 mg дневно трябва да се прилагат само в изключителни случаи и при стриктно клинично наблюдение (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Съществува повишен риск от нежелани лекарствени реакции свързани с арипипразол за по-младите пациенти. По тази причина, Арипипразол Zentiva не се препоръчва за употреба при пациенти на възраст под 13 години (вж. точки 4.8 и 5.1).

#### *Раздразнителност, свързана с аутизъм*

Безопасността и ефикасността на Арипипразол Zentiva при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Наличните до момента данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

#### *Тикове, свързани със синдрома на Tourette*

Безопасността и ефикасността на арипипразол при деца и юноши на възраст от 6 до 18 години все още не са установени. Наличните до момента данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

### Специални популации

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Няма достатъчно данни за препоръки относно схема на прилагане при пациенти с тежко чернодробно увреждане. При тези пациенти е необходимо внимателно определяне на дозата. Въпреки това, при пациентите с тежко чернодробно увреждане, максималната дневна доза от 30 mg трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се изисква промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

#### *Старческа възраст*

Не е установена безопасността и ефикасността на арипипразол за лечение на шизофрения или манийни епизоди при биполарно разстройство тип I при пациенти на и над 65-годишна възраст. Поради по-голямата чувствителност на тази популация, започване на лечение с по-ниски дози трябва да се има предвид, в случаите когато това е клинично оправдано (вж. точка 4.4).

#### *Пол*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите от женски пол в сравнение с тези от мъжки пол (вж. точка 5.2).

#### *Тютюнопушене*

Като се има предвид метаболитния път на арипипразол, не се налага промяна на дозата при пушачи (вж. точка 4.5).

#### *Адаптиране на дозата поради взаимодействия*

В случай на едновременно приложение на арипипразол със силни инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6, дозата на арипипразол трябва да се редуцира. При спиране на лечението с инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6 (изваждането им от комбинираното лечение), дозата на арипипразол трябва да се повиши (вж. точка 4.5).

При едновременното приложение на арипипразол със силни индуктори на CYP3A4, дозата на арипипразол трябва да се повиши. При спиране на лечението с индуктори на CYP3A4 (изваждането им от комбинираното лечение), дозата на арипипразол трябва да се понижи до обичайната препоръчителна доза (вж. точка 4.5).

#### Начин на приложение

Арипипразол Zentiva е за перорално приложение.

Таблетката, диспергираща се в устата, трябва да се постави върху езика, където бързо се разтваря от слюнката. Тя може да се приема със или без течност. Таблетката, диспергираща се в устата, трудно се изважда от устата цяла. Тъй като тази таблетка е трошлива, тя трябва да се приеме веднага след отваряне на блистера. Също така таблетката може да се диспергира във вода и получената суспензия да се изпие.

Таблетките, диспергиращи се в устата, могат да се използват като алтернатива на Арипипразол Zentiva таблетки при пациенти, които трудно преглъщат Арипипразол Zentiva таблетки (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

По време на антипсихотичното лечение, подобряването на клиничното състояние на пациента може да отнеме от няколко дни до няколко седмици, като през този период пациентите трябва да бъдат под постоянно наблюдение.

#### Суицидност

Възникването на суицидно поведение е присъщо за психичните заболявания и афективните разстройства и в някои случаи за него се съобщава скоро след започване или след смяна на лечението с антипсихотици, включително и с арипипразол (вж. точка 4.8). Лечението с антипсихотици трябва да се съпътства с внимателно наблюдение на високорисковите пациенти.

#### Сърдечно-съдови нарушения

Арипипразол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с доказано сърдечно-съдово заболяване (анамнеза за инфаркт на миокарда или исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност или нарушения на проводимостта), мозъчно-съдово заболяване, условия, които биха довели до предразположение на пациентите към хипотония (обезводняване, хиповолемия и лечение с антихипертензивни лекарствени продукти) или към хипертония, в това число ускорена или злокачествена.

Съобщени са случаи на венозна тромбемболия (ВТЕ) при пациенти, приемащи антипсихотични средства. Тъй като при тези пациенти често се наблюдават придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори следва да бъдат идентифицирани преди и по време на терапията с арипипразол и да се предприемат превантивни мерки.

### Удължаване на QT интервала

При клинични проучвания на арипипразол, честотата на удължаване на QT интервала е сравнима с плацебо. Арипипразол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с фамилна анамнеза за удължаване на QT интервала (вж. точка 4.8).

### Тардивна дискинезия

При клинични проучвания с продължителност една година или по-малко, има нечести съобщения за появила се дискинезия по време на лечението с арипипразол. При поява на признаци и симптоми на тардивна дискинезия при пациенти на лечение с арипипразол, трябва да се обмисли възможността за намаляване на дозата или прекратяване на лечението (вж. точка 4.8). Тези симптоми може временно да се влошат или да се появят, дори след спиране на лечението.

### Други екстрапирамидни симптоми (EPS)

В клинични проучвания на арипипразол при деца са наблюдавани акатизия и паркинсонизъм. При появата на признаци и симптоми на други EPS при пациенти, приемащи арипипразол, трябва да се обмисли възможността за намаляване на дозата и внимателно клинично наблюдение.

### Невролептичен малигнен синдром (NMS)

NMS е потенциално летален комплекс от симптоми, свързани с антипсихотици. При клинични проучвания са докладвани редки случаи на NMS по време на лечение с арипипразол. Клиничните прояви на NMS са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушен ментален статус и данни за автономна нестабилност (промени в пулса или кръвното налягане, тахикардия, диафореза и сърдечна аритмия). Допълнително може да са налице и повишени стойности на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Има и съобщения за повишени стойности на креатин фосфокиназата и рабдомиолиза, които не са непременно във връзка с NMS. Ако пациент развие признаци или симптоми, показателни за NMS, или има необяснимо висока температура без допълнителни клинични прояви на NMS, приемът на всички антипсихотици, включително арипипразол, трябва да се преустанови.

### Гърчове

При клинични проучвания са докладвани нечести случаи на гърчове по време на лечение с арипипразол. Ето защо, арипипразол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които имат анамнеза за гърчове или имат състояния, свързани с гърчове (вж. точка 4.8).

### Пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция

#### *Повишена смъртност*

В три плацебо-контролирани проучвания на арипипразол при възрастни пациенти (n = 938, средна възраст 82,4 г от 56 до 99 г) с психоза, свързана с болестта на Алцхаймер, пациентите лекувани с арипипразол са били изложени на по-голям риск от смърт, в сравнение с групата на плацебо. Честотата на смърт при лекуваните с арипипразол пациенти е била 3,5% в сравнение с 1,7% при групата на плацебо. Макар, че причините за смърт са били различни, повечето случаи са били свързани със сърдечно-съдови инциденти (напр. сърдечна недостатъчност, внезапна смърт) или инфекции (напр. пневмония) (вж. точка 4.8).

#### *Церебро-васкуларни нежелани реакции*

В същите проучвания се съобщава за мозъчносъдови нежелани реакции (напр. инсулт, преходна исхемична атака), в т.ч. и летален изход (средна възраст 84 г., от 78 до 88 г.). Общо при 1,3% от лекуваните с арипипразол пациенти се съобщават мозъчносъдови нежелани реакции, в сравнение с 0,6% от плацебо-лекуваните пациенти. Разликата не е статистически

значима. В едно клинично проучване с фиксирана доза обаче, се съобщава за значима връзка между дозата и отговора по отношение на церебро-вакуларните нежелани реакции при пациенти, лекувани с арипипразол (вж. точка 4.8).

Арипипразол не е показан за лечение на пациенти с психоза, свързана с деменция.

#### Хипергликемия и захарен диабет

Има съобщения за хипергликемия, в някои случаи прекомерна и свързана с кетоацидоза или хиперосмоларна кома или смърт при пациенти, лекувани с атипични антипсихотици, включително арипипразол. Рискните фактори, които могат да предразположат пациентите към тежки усложнения, включват затлъстяване и фамилна анамнеза за диабет. В клиничните проучвания с арипипразол не са наблюдавани значими различия по отношение на честотата на нежеланите реакции, свързани с хипергликемия (включително диабет) или по отношение на абнормни лабораторни стойности на гликемия, в сравнение с плацебо. Няма точна оценка на риска за свързани с хипергликемията нежелани реакции при пациенти, лекувани с арипипразол и с други атипични антипсихотици, за да може да се направи директно сравнение. Пациентите, лекувани с някакви антипсихотици, включително и арипипразол, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хипергликемия (напр. полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), като състоянието на пациенти със захарен диабет или с рискови фактори за захарен диабет трябва редовно да се проследява, поради опасност от влошаване на глюкозния контрол (вж. точка 4.8).

#### Свръхчувствителност

При арипипразол могат да възникнат реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с алергични симптоми (вж. точка 4.8).

#### Увеличаване на теглото

Увеличаването на теглото се наблюдава често при пациенти с шизофрения и биполарна мания поради съпътстващи заболявания, използване на антипсихотици, за които се знае, че водят до увеличено тегло, нездравословен начин на живот, като може да се стигне до тежки усложнения. За увеличаване на теглото се съобщава в пост-маркетинговия период при пациенти, на които е предписан арипипразол. Ако има такива случаи, те са обикновено при пациенти със значителни рискови фактори, например анамнеза за диабет, за нарушения на щитовидната жлеза или за аденом на хипофизата. В клинични проучвания няма данни, че арипипразол предизвиква клинично значимо увеличаване на теглото при възрастни (вж. точка 5.1). В клинични проучвания при юноши с биполарна мания, арипипразол се свързва с увеличаване на теглото след 4-седмично лечение. Юноши с биполарна мания трябва да се проследяват за увеличаване на теглото. Ако се наблюдава клинично значимо увеличение на теглото, трябва да се обмисли намаляване на дозата (вж. точка 4.8).

#### Дисфагия

Езофагеален дисмотилитет и аспириране са свързани с употребата на антипсихотици, включително и арипипразол. Арипипразол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с риск от аспирационна пневмония.

#### Патологично влечение към хазарт и други разстройства в контрола на импулсите

Пациентите могат да изпитват повишени влечения, особено към хазарт, както и невъзможността за контрол на тези влечения, докато приемат арипипразол. Другите съобщени влечения включват: повишени сексуални желания, компулсивно пазаруване, преяждане или компулсивно преяждане и други видове импулсивно и компулсивно поведение. Важно е лекарите, предписващи лекарството, да разпитват пациентите или техните болногледачи специално за развитието на ново или повишено влечение към хазарт, сексуални желания,

компулсивно пазаруване, преяждане или компулсивно преяждане, или други влечения по време на лечението с арипипразол. Трябва да се отбележи, че симптомите на разстройства в контрола на импулсите, могат да са свързани с основното заболяване; въпреки това, в някои случаи се съобщава за прекратяване на влеченията при намаляване на дозата или спиране на приема на лекарството. Разстройствата в контрола на импулсите могат да навредят на пациента и други хора, ако не бъдат разпознати. Обмислете намаляване на дозата или спиране на лекарството, ако пациентът развие подобни влечения, докато приема арипипразол (вж. точка 4.8).

#### Пациенти със съпътстващ синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието (ADHD)

Въпреки че биполарното разстройство тип I и ADHD често са съпътстващи състояния, са налични много ограничени данни за безопасност при едновременно приложение на арипипразол и стимуланти; поради това се изисква особено внимание, когато тези лекарства се прилагат едновременно.

#### Падания

Арипипразол може да причини сънливост, постурална хипотония, моторна и сензорна нестабилност, които могат да доведат до падания. Необходимо е внимание, когато се лекуват пациенти с по-висок риск, и трябва да се обмисли по-ниска начална доза (напр. пациенти в старческа възраст или изтощени пациенти; вж. точка 4.2).

#### Лактоза

Арипипразол Zentiva таблетки, диспергиращи се в устата съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Поради своя  $\alpha$ 1-адренергичен рецепторен антагонизъм, арипипразол може да усилва ефекта на някои антихипертензивни лекарствени продукти.

Поради основния ефект на арипипразол върху ЦНС, е необходимо повишено внимание при прилагане на арипипразол в комбинация с алкохол или други лекарствени продукти, действащи върху ЦНС, с припокриващи се нежелани лекарствени реакции, като седация (вж. точка 4.8).

Необходимо е повишено внимание при приложение на арипипразол едновременно с лекарствени продукти, причиняващи удължаване на QT интервала или електролитен дисбаланс.

#### Възможност за въздействие на други лекарствени продукти върху арипипразол

H2-антагонистът фамотидин, инхибитор на стомашната киселинност, намалява скоростта на абсорбция на арипипразол, но този ефект няма клинична значимост.

Арипипразол се метаболизира чрез множество метаболитни пътища, включващи ензимните системи CYP2D6 и CYP3A4, но не и CYP1A. Ето защо, при пушачи не се налага промяна на дозата.

#### *Хинидин и други CYP2D6 инхибитори*

В клинично проучване при здрави доброволци, силният инхибитор на CYP2D6 (хинидин) води до повишаване на AUC на арипипразол със 107%, докато стойността на  $C_{max}$  остава

непроменена. AUC и  $C_{\max}$  на дехидро-арипипразол, който е активен метаболит на арипипразол, намаляват съответно с 32% и 47%. При едновременното приложение на арипипразол с хинидин, дозата на арипипразол трябва да се намали почти наполовина спрямо обичайно предписваната доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други силни инхибитори на CYP2D6, като флуоксетин и пароксетин, поради което е необходимо същото редуциране на дозата.

#### *Кетоконазол и други CYP3A4 инхибитори*

В клинично проучване при здрави доброволци, силният инхибитор на CYP3A4 (кетоконазол) повишава AUC и  $C_{\max}$  на арипипразол съответно с 63% и 37%. AUC и  $C_{\max}$  на дехидроарипипразол се повишават съответно със 77% и 43%. При бавни CYP2D6 метаболизатори едновременното приложение на силни инхибитори на CYP3A4 може да доведе до по-високи плазмени концентрации на арипипразол, в сравнение с тези при бързи CYP2D6 метаболизатори. Когато се обмисля едновременно приложение на кетоконазол или други силни инхибитори на CYP3A4 и арипипразол, потенциалните ползи трябва да надвишават потенциалните рискове за пациента. При едновременно приложение на кетоконазол и арипипразол, дозата на арипипразол трябва да се намали наполовина спрямо обичайно прилаганата доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други силни инхибитори на CYP3A4, като итраконазол и HIV протеазни инхибитори, поради което е необходимо същото редуциране на дозата (вж. точка 4.2).

При преустановяване на приема на CYP2D6 или CYP3A4 инхибитор, дозата на арипипразол трябва да се повиши до тази, прилагана преди започване на комбинираното лечение.

Когато слаби инхибитори на CYP3A4 (напр. дилтиазем) или CYP2D6 (напр. есциталопрам) се използват едновременно с арипипразол, може да се очаква слабо повишаване на плазмените концентрации на арипипразол.

#### *Карбамазепин и други CYP3A4 индуктори*

След едновременно приложение на карбамазепин, силен индуктор на CYP3A4 и перорален арипипразол на пациенти с шизофрения или шизоафективно разстройство, измерените геометрични средни стойности на  $C_{\max}$  и AUC на арипипразол са по-ниски със съответно 68 % и 73 %, спрямо тези при самостоятелното приложение на арипипразол (30 mg). По същия начин, геометричните средни стойности на  $C_{\max}$  и AUC на дехидро-арипипразол след едновременно приложение с карбамазепин са по-ниски съответно с 69 % и 71 %, спрямо тези при самостоятелното приложение на арипипразол.

При едновременно приложение на арипипразол и карбамазепин, дозата на арипипразол трябва да бъде удвоена. Подобни ефекти може да се очакват и при при съпътстващата употреба на арипипразол и други силни индуктори на CYP3A4 (като рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, ефавиренц, невирапин и жълт кантарион), което налага подобно повишаване на дозата. При преустановяване на приема на силните CYP3A4 индуктори, дозата на арипипразол трябва да се редуцира до препоръчителната доза.

#### *Валпроат и литий*

При едновременната употреба на валпроат или литий с арипипразол, не е наблюдавана клинично значима промяна в концентрациите на арипипразол и поради това не е необходимо коригиране на дозата, когато валпроат или литий се употребяват с арипипразол.

#### Потенциална възможност на арипипразол да въздейства върху други лекарствени продукти

В клинични проучвания, дози от 10-30 mg дневно арипипразол не са показали значим ефект върху метаболизма на субстратите на CYP2D6 (съотношението декстрометорфан/3-метоксиморфинан), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) и CYP3A4 (декстрометорфан). Освен това, арипипразол и дехидро-арипипразол не са показали потенциал за въздействие върху CYP1A2-медиацияния метаболизъм *in vitro*. Ето защо, не се очаква



арипипразол да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия с лекарствени продукти, медирани от тези ензими.

При едновременното приложение на арипипразол с валпроат, литий или ламотригин, не са наблюдавани клинично значими промени в концентрациите на валпроат, литий или ламотригин.

#### *Серотонинов синдром*

Съобщават се случаи на серотонинов синдром при пациенти, приемащи арипипразол, като възможните признаци и симптоми, свързани с това състояние, могат да се появяват особено при съпътстваща употреба на серотонинергични лекарствени продукти, като например селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин/селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин-норадреналин (SSRI/SNRI) или такива, за които е известно, че повишават концентрациите на арипипразол (вж. точка 4.8).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

Не са провеждани адекватни и добре контролирани проучвания с арипипразол при бременни жени. Докладвани са конгенитални аномалии, обаче, не може да се установи причинно-следствена връзка с арипипразол. Проучванията при животни не изключват възможността за развитие на токсичност (вж. точка 5.3). Пациентките трябва да бъдат съветвани да уведомят лекуващия лекар в случай на поява на бременности ако планират такава по време на лечението с арипипразол. Поради недостатъчните данни за безопасност при хора и резултатите, получени от репродуктивните проучвания при животни, този лекарствен продукт не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаите, когато очакваната полза ясно оправдава потенциалния риск за плода.

При новородени, изложени на антипсихотици (включително арипипразол) през третия триместър на бременността има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане след раждането, които могат да варират по тежест и продължителност. Докладвани са случаи на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранителни разстройства. Затова новородените трябва да бъдат внимателно мониторираны (вж. точка 4.8).

### Кърмене

Арипипразол/метаболитите се екскретират в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати/да не се започва терапия с арипипразол, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

### Фертилитет

Арипипразол не уврежда фертилитета въз основа на данни от проучвания за репродуктивна токсичност.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Арипипразол повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини в резултат на потенциалните ефекти върху нервната система и зрението като седация, сомнолентност, синкоп, замъглено зрение, диплопия (вж. точка 4.8).

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции в плацебо-контролирани проучвания са акатизия и гадене, появяващи се при над 3 % от пациентите, лекувани с перорален арипипразол.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежелани лекарствени реакции (НЛР), свързани с арипипразол, са изброени в таблица по-долу. Таблицата се основава на нежелани събития, докладвани по време на клинични проучвания и/или постмаркетингова употреба.

Всички НЛР са изброени по системно-органен клас и честота; много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотата на нежеланите реакции, съобщени по време на постмаркетинговата употреба, не може да бъде определена, тъй като те са получени от спонтанни съобщения. Следователно честотата на тези нежелани събития се определя като „с неизвестна честота“.

	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>С неизвестна честота</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>			Левкопения Неутропения Тромбоцитопения
<b>Нарушения на имунната система</b>			Алергична реакция (например анафилактична реакция, ангиоедем, включително подуване на езика, едем на езика, едем на лицето, алергичен пруритус или уртикария)
<b>Нарушения на ендокринната система</b>		Хиперпролактинемия Понижен пролактин в кръвта	Диабетна хиперосмоларна кома Диабетна кетоацидоза
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Захарен диабет	Хипергликемия	Хипонатремия Анорексия
<b>Психични нарушения</b>	Безсъние Тревожност Безпокойство	Депресия Хиперсексуалност	Суициден опит, суицидна идеация и извършено самоубийство (вж. точка 4.4) Патологично влечение към хазарт Разстройства в контрола на импулсите Пряждане Компулсивно пазаруване Пориомания Агресия Възбуда Нервност

	<b>Чести</b>	<b>Нечести</b>	<b>С неизвестна честота</b>
<b>Нарушения на нервната система</b>	Акатизия Екстрапирамидни нарушения Тремор Главоболие Седация Сомнолентност Замаяност	Тардивна дискинезия Дистония Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром Генерализирани тонично-клонични припадъци тип „grand mal,“ Серотонинов синдром Нарушение на говора
<b>Нарушения на очите</b>	Замъглено зрение	Диплопия Фотофобия	Окулогирична криза
<b>Сърдечни нарушения</b>		Тахикардия	Внезапна необяснима смърт Torsades de pointes Камерна аритмия Сърдечен арест Брадикардия
<b>Съдови нарушения</b>		Ортостатична хипотония	Венозна тромбоемболия (включително белодробна емболия и дълбока венозна тромбоза) Хипертония Синкоп
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>		Хълцане	Аспирационна пневмония Ларингоспазъм Орофарингеален спазъм
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Констипация Диспепсия Гадене Хиперсаливация Повръщане		Панкреатит Дисфагия Диария Кореман дискомфорт Стомашен дискомфорт
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>			Чернодробна недостатъчност Хепатит Жълтеница
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>			Обрив Реакция на фоточувствителност Алопеция Хиперхидроза Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>			Рабдомиолиза Миалгия Скованост
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>			Инконтиненция на урина Задържане на урина
<b>Състояния, свързани с бременността, родовия и</b>			Синдром на отнемане при новороденото (вж. точка 4.6)

	Чести	Нечести	С неизвестна честота
послеродовия период			
Нарушения на репродуктивната система и гърдите			Приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора		Нарушения в терморегулацията (например хипотермия, пирексия) Болка в гърдите Периферен оток
Изследвания			Намале тегло Увеличено тегло Повишена аланин аминотрансфераза Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена гама глутамил трансфераза Повишена алкална фосфатаза Удължен QT интервал Повишена кръвна захар Повишен гликиран хемоглобин Флукутация на кръвната захар Повишена креатин фосфокиназа

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Възрастни

##### *Екстрапирамидни симптоми (EPS)*

*Шизофрения* - при продължително, 52-седмично контролирано проучване, при пациентите на лечение с арипипразол като цяло е наблюдавана по-ниска честота (25,8 %) на EPS, включително паркинсонизъм, акатизия, дистония и дискинезия, в сравнение с пациентите, лекувани с халоперидол (57,3 %). При продължително, 26-седмично, плацебо-контролирано проучване, честотата на EPS е 19 % при пациентите на лечение с арипипразол и 13,1 % при пациентите на плацебо. В друго дългосрочно 26-седмично контролирано проучване, честотата на EPS е 14,8 % при пациентите на лечение с арипипразол и 15,1 % при пациентите на лечение с оланзапин.

*Манийни епизоди при биполарно разстройство тип I* – при 12-седмично контролирано проучване честотата на EPS е 23,5 % при пациентите на лечение с арипипразол и 53,3 % при пациентите на лечение с халоперидол. В друго 12-седмично проучване честотата на EPS е 26,6 % при пациентите на лечение с арипипразол и 17,6 % при пациентите на лечение с литий. При дългосрочната 26-седмична поддържаща фаза на плацебо-контролирано проучване, честотата на EPS е 18,2 % при пациентите на лечение с арипипразол и 15,7 % при пациентите на плацебо.

##### *Акатизия*

При плацебо-контролирани проучвания, честотата на акатизия при пациенти с биполарно разстройство е 12,1 % при лекуваните с арипипразол и 3,2 % при групата на плацебо. При

пациентите с шизофрения честотата на акатизия е 6,2 % при лекуваните с арипипразол и 3,0 % при групата на плацебо.

#### *Дистония*

*Ефект на класа:* симптомите на дистония, удължени абнормни контракции на мускулни групи, могат да се появят при чувствителни индивиди по време на първите няколко дни на лечение. Симптомите на дистония включват: спазъм на вратните мускули, понякога прогресиращ до стягане в гърлото, затруднено преглъщане, затруднено дишане и/или протрузия на езика. Въпреки, че тези симптоми могат да се появят и при ниски дози, те се появяват по-често и са по-тежки при по-силните антипсихотици и при по-високи дози антипсихотици от първо поколение. Повишен риск от остра дистония се наблюдава при мъжете и при по-младите възрастови групи.

#### *Пролактин*

В клинични проучвания за одобрените показания и в постмаркетинговия период, при употреба на арипипразол се наблюдава както увеличение, така и намаление на серумния пролактин, в сравнение с изходното ниво (вж. точка 5.1).

#### *Лабораторни параметри*

При сравнението на арипипразол и плацебо по отношение на броя пациенти, при които са наблюдавани клинично значими промени в рутинните лабораторни и липидните параметри (вж. точка 5.1.), не са наблюдавани клинично значими различия. Повишаване на СРК (креатин фосфокиназата), обикновено преходно и асимптомно е наблюдавано при 3,5 % от пациентите на лечение с арипипразол, в сравнение 2,0 % от пациентите на плацебо.

#### *Педиатрична популация*

##### *Шизофрения при юноши на и над 15 години*

В краткосрочно плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 302 юноши (13 до 17 години) с шизофрения, честотата и вида на нежеланите лекарствени реакции са подобни на наблюдаваните при възрастни пациенти, с изключение на следните нежелани събития, които са наблюдавани по-често при юноши, приемащи арипипразол, отколкото при възрастни, приемащи арипипразол (и по-често в сравнение с плацебо): сомнолентност/седация и екстрапирамидни нарушения са докладвани много често ( $\geq 1/10$ ), сухота в устата, повишен апетит и ортостатична хипотония са докладвани често ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Профилът на безопасност в 26-седмично, отворено разширено проучване е подобен на този, наблюдаван при краткосрочното, плацебо-контролирано проучване.

Профилът на безопасност на дългосрочно, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване е също сходен, с изключение на следните реакции, които се съобщават по-често, отколкото при педиатрични пациенти, приемащи плацебо: намаляване на теглото, повишаване на инсулина в кръвта, аритмия и левкопения се съобщават често ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

В сборната популация юноши с шизофрения (13 до 17 години) с експозиция до 2 години, честотата на ниски серумни нива на пролактин при юноши от женски пол ( $< 3$  ng/ml) и от мъжки пол ( $< 2$  ng/ml) е съответно 29,5 % и 48,3 %. В популация юноши (13 до 17 години) с шизофрения с експозиция на арипипразол от 5 до 30 mg в продължение на до 72 месеца, честотата на ниски серумни нива на пролактин при женският пол ( $< 3$  ng/ml) и мъжкият пол ( $< 2$  ng/ml) е съответно 25,6% и 45,0%.

В две дългосрочни проучвания при пациенти юноши (13 до 17 години) с шизофрения и пациенти с биполарно разстройство, лекувани с арипипразол, честотата на ниски серумни нива на пролактин при жени ( $< 3$  ng/ml) и мъже ( $< 2$  ng/ml) е съответно 37,0 % и 59,4 %.

##### *Манийни епизоди при биполарно разстройство тип I при юноши на и над 13 години*

Честотата и типа на нежеланите лекарствени реакции при юноши с биполарно разстройство тип I са подобни на тези при възрастни, с изключение на следните: много често ( $\geq 1/10$ ) сомнолентност (23,0%), екстрапирамидно нарушение (18,4%), акатизия (16,0%) и отпадналост

(11,8%); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) болка в горната абдоминална област, увеличение на сърдечната честота, увеличаване на теллото, повишен апетит, мускулно потрепване и дискинезия.

Следните нежелани лекарствени реакции имат вероятен дозозависим характер: екстрапирамидно нарушение (със следната честота 10 mg, 9,1 %; 30 mg, 28,8 %; плацебо, 1,7 %); и акатизия (със следната честота 10 mg, 12,1 %; 30 mg, 20,3 %; плацебо, 1,7 %).

Средните промени в телесното тегло при юноши с биполярно разстройство тип I на 12-та и 30-та седмица за арипипразол са 2,4 kg и 5,8 kg и при плацебо съответно 0,2 kg и 2,3 kg.

При педиатричната популация, сомнолентност и отпадналост са наблюдавани по-често при пациенти с биполярно разстройство, отколкото при пациенти с шизофрения.

При педиатричната популация с биполярно разстройство (10 до 17 години) при експозиция до 30 седмици, честотата на ниски нива на пролактин в серума при индивиди от женски пол ( $< 3$  ng/ml) и индивиди от мъжки пол ( $< 2$  ng/ml) е съответно 28,0 % и 53,3 %.

*Патологично влечение към хазарт и други разстройства в контрола на импулсите*

Възможна е поява на патологично влечение към хазарт, хиперсексуалност, компулсивно пазаруване и преяждане или компулсивно преяждане при пациенти, лекувани с арипипразол (вж. точка 4.4).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

### Признаци и симптоми

При клинични проучвания и от постмаркетинговия опит е установено, че случайното или умишлено остро предозиране само с арипипразол при възрастни пациенти, за които е съобщено, че са приели приблизително дози до 1260 mg, не е довело до летален изход. Наблюдаваните симптоми и признаци с потенциално клинично значение включват летаргия, повишено кръвно налягане, сънливост, тахикардия, гадене, повръщане и диария. Освен това, има съобщения за инцидентно предозиране само с арипипразол (достигащо до 195 mg) при деца без летален изход. Потенциално сериозните признаци и симптоми от медицинска гледна точка, включват сомнолентност, преходна загуба на съзнание и екстрапирамидни симптоми.

### Лечение при предозиране

Лечението при предозиране, трябва да включва поддържащо лечение, осигуряване на проходими дихателни пътища, оксигенация и вентилация, както и назначаването на симптоматично лечение. Трябва да се има предвид вероятността от употребата на няколко лекарствени продукта. Затова е необходимо да се започне незабавно мониториране на сърдечно-съдовата система, което трябва да включва непрекъснато електрокардиографско проследяване за откриване на възможни аритмии. При всяко потвърдено или подозирано предозиране с арипипразол е необходимо постоянно проследяване и наблюдение на пациента до неговото пълно възстановяване.

Активен въглен (50 g), приложен до 1 час след приема на арипипразол, намалява  $C_{\max}$  на арипипразол с около 41% и AUC с около 51%, което предполага, че активният въглен може да е ефективен при лечението на предозиране.

## Хемодиализа

Въпреки, че няма данни относно ефекта на хемодиализата при лечение на предозирането с арипипразол, не се очаква хемодиализата да се окаже полезна в този случай, тъй като арипипразол се свързва във висока степен с плазмените протеини.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: психолептици, други антипсихотици, АТС код: N05AX12

#### Механизъм на действие

Предполага се, че ефикасността на арипипразол при шизофрения и биполарно разстройство тип I се дължи на комбинацията от частичен агонизъм спрямо допаминовите D2 и серотониновите 5-HT<sub>1A</sub> рецептори и антагонизъм спрямо серотониновите 5-HT<sub>2A</sub> рецептори. Арипипразол проявява антагонистични свойства при животински модели с допаминергична хиперктивност и агонистични свойства при животински модели с допаминергична хипоактивност. Арипипразол проявява висок афинитет на свързване *in vitro* с допаминовите D2 и D3, серотонинови 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>2A</sub> рецептори и умерен афинитет спрямо допаминовите D4, серотониновите 5-HT<sub>2C</sub> и 5-HT<sub>7</sub>, алфа1-адренергичните и H1 хистаминови рецептори. Арипипразол проявява и умерен афинитет към местата на обратно поемане на серотонин и незначителен ефект към мускариновите рецептори. Взаимодействието с други рецептори, различни от допаминовите и серотонинови подтипове, обяснява някои от другите клинични ефекти на арипипразол. Дози арипипразол от 0,5 до 30 mg, прилагани веднъж дневно при здрави доброволци за период от 2 седмици, водят до дозо-зависимо намаляване на свързването на <sup>11</sup>C-раклоприд, специфичен D2/D3 рецепторен лиганд, в областта на опашката и путамена, установено с помощта на позитронна емисионна томография.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Възрастни

##### *Шизофрения*

В три краткосрочни (4 до 6 седмици) плацебо-контролирани проучвания, включващи 1 228 възрастни пациента с шизофрения, проявяваща се с позитивни и негативни симптоми, арипипразол е показал статистически значимо по-голямо подобрение на психичните симптоми, в сравнение с плацебо.

Арипипразол е ефективен по отношение на запазване на клиничното подобрение при продължително лечение при възрастни пациенти, показали отговор при започване на лечението. При проучване, контролирано с халоперидол, броя на пациентите, при които отговора спрямо лекарствения продукт се е запазил в продължение на 52-седмици е сходен при двете групи (арипипразол 77% и халоперидол 73%). По отношение на броя пациенти, завършили проучването, при групата на арипипразол той е значително по-голям (43%), в сравнение с халоперидол (30%). Действителните скорове по скалите за оценка, използвани като вторични критерии, включително PANSS и Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) показват значително подобрение спрямо халоперидол.

При 26-седмично, плацебо-контролирано проучване при възрастни стабилизирани пациенти с хронична шизофрения, арипипразол е показал значително по-голямо редуциране на честотата на рецидивите, 34% при групата на арипипразол и 57% при плацебо.

### *Увеличаване на теглото*

В клинични проучвания, арипипразол не е показал, че води до клинично значимо повишаване на теглото. В 26-седмично, двойносляпо, многонационално, проучване при шизофрения, контролирано с оланзапин при 314 възрастни пациенти, при което увеличението на теглото е първична крайна точка, значително по-малко пациенти са имали най-малко 7% повишаване на теглото спрямо изходните стойности (например увеличение на теглото с най-малко 5,6 kg при средно изходно тегло ~80,5 kg) при групата на арипипразол (n = 18, или 13% от оценените пациенти), в сравнение с оланзапин (n = 45, или 33% от оценените пациенти).

### *Липидни параметри*

При сборен анализ на липидните параметри от плацебо-контролирани клинични проучвания при възрастни, няма данни, че арипипразол причинява клинично значими промени в нивата на общия холестерол, триглицеридите, липопротеините с висока плътност (HDL) и липопротеините с ниска плътност (LDL).

### *Пролактин*

Нивата на пролактин са оценявани във всички проучвания за всички дози арипипразол (n = 28 242). Честотата на хиперпролактинемия или увеличаване на серумния пролактин при пациенти, лекувани с арипипразол (0,3 %) е подобна на тази при плацебо (0,2 %). При пациенти, които приемат арипипразол, медианата на времето до началото е 42 дни, а медианата на продължителността на ефекта е 34 дни.

Честотата на хипопролактинемия или намаляване на серумния пролактин при пациенти, лекувани с арипипразол, са 0,4 % в сравнение с 0,02 % при пациенти, лекувани с плацебо. При пациенти, получаващи арипипразол, медианата на времето до началото е 30 дни, а медианата на продължителност е 194 дни.

### *Манийни епизоди при биполарно разстройство тип I*

В две 3-седмични плацебо-контролирани проучвания при монотерапия с променливи дози при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно разстройство тип I, арипипразол е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо при намаляване на маниейните симптоми за 3 седмици. Тези проучвания са включвали пациенти със или без психотични симптоми и със или без бързо циклично протичане.

В едно 3-седмично плацебо-контролирано проучване при монотерапия с фиксирана доза при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно разстройство тип I, арипипразол не е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо.

В две 12-седмични, контролирани с плацебо и активно вещество, проучвания при монотерапия при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно разстройство тип I, със или без психотични симптоми, арипипразол е показал по-висока ефикасност спрямо плацебо на 3-та седмица и поддържане на ефект, сравнимо с литий или халоперидол, на 12-та седмица. Арипипразол е показал и достигане на симптоматична ремисия на манията на 12-та седмица при част от пациентите, сравнима с тази при литий или халоперидол.

В едно 6-седмично плацебо-контролирано проучване при пациенти с маниен или смесен епизод на биполарно разстройство тип I, със или без психотични симптоми, които частично не се повлияват от монотерапия с литий или валпроат при терапевтични серумни нива за 2 седмици, добавянето на арипипразол като допълнително лечение е довело до по-висока ефикасност при намаляване на маниейните симптоми в сравнение с монотерапията с литий или валпроат.

В едно 26-седмично плацебо-контролирано проучване със 74-седмично продължение, при маниейни пациенти постигнали ремисия с арипипразол по време на стабилизационната фаза преди рандомизация, арипипразол е показал превъзходство над плацебо за предотвратяване на биполарни рецидиви, предимно за предотвратяване на мания, но не е показал превъзходство над плацебо за предотвратяване на рецивите на депресия.



При едно 52-седмично плацебоконтролирано проучване при пациенти с биполарно разстройство тип I с настоящ маниен или смесен епизод, които са достигнали стабилна ремисия (скала на Young за оценка на мания [Young Mania Rating Scale, Y-MRS] и MADRS с общ скор  $\leq 12$ ) на арипипразол (10 mg/дневно до 30 mg/дневно), добавен към литий или валпроат за 12 последователни седмици, добавеният арипипразол е показал превъзходство спрямо плацебо с 46% понижен риск (коефициент на риск 0,54) при превенция на биполарен рецидив и 65% понижен риск (коефициент на риск 0,35) при превенция на рецидив на мания спрямо добавеното плацебо, но не е показал превъзходство спрямо плацебо при превенция на рецидив на депресия. Добавеният арипипразол е показал превъзходство спрямо плацебо при вторичния показател за резултат, скорове по скалата „Глобално клинично впечатление – биполарна версия (Clinical Global Impression - Bipolar version, CGI-BP) за тежест на заболяването (SOI; мания). В това проучване, избраните от изследователите пациенти са били на открита монотерапия с литий или с валпроат, за да се установи частична липса на отговор. Пациентите са били стабилизиращи за най-малко 12 последователни седмици с комбинацията от арипипразол и същия стабилизатор на настроението. Стабилизираните пациенти след това са рандомизирани да продължат същия стабилизатор на настроението с двойнослепо приложение на арипипразол или плацебо. Четири подгрупи със стабилизатори на настроението са оценени във рандомизиранта фаза: арипипразол + литий; арипипразол + валпроат; плацебо + литий; плацебо + валпроат. Честотата по Kaplan-Meier на рецидив на епизод на настроението за рамото с допълнителна терапия са 16% за арипипразол + литий и 18% за арипипразол + валпроат, в сравнение с 45% за плацебо + литий и 19% за плацебо + валпроат.

#### Педиатрична популация

##### *Шизофрения при юноши*

В 6-седмично плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 302 юноши с шизофрения (13 до 17 години), с позитивни или негативни симптоми, арипипразол се свързва със статистически значимо по-голямо подобрение на психотичните симптоми, в сравнение с плацебо. В субанализ при юношите на възраст от 15 до 17 години, представляващи 74% от цялата включена в проучаването популация, поддържане на ефекта се наблюдава в продължение на 26-седмично отворено разширено проучване.

В едно 60- до 89-седмично, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при юноши (n = 146; възраст 13 до 17 години) с шизофрения има статистически значима разлика в честотата на рецидив на психотични симптоми между групата на арипипразол (19,39%) и тази на плацебо (37,50%). Точковата оценка на коефициента на риск (HR) е 0,461 (95% доверителен интервал, 0,242 до 0,879) в цялата популация. В подгрупов анализ точковата оценка на HR е 0,495 за пациентите на възраст от 13 до 14 години, в сравнение с 0,454 за пациентите на възраст от 15 до 17 години. Оценката на HR за по-младата възрастова група (13 до 14 години) обаче не е точна, отразявайки по-малкия брой пациенти в тази група (арипипразол, n = 29; плацебо, n = 12), и доверителният интервал за тази оценка (вариращ от 0,151 до 1,628) не позволява да се направят изводи за наличието на ефект от лечението. За разлика от това, 95%-ия доверителен интервал за HR в по-възрастната подгрупа (арипипразол, n = 69; плацебо, n = 36) е от 0,242 до 0,879 и следователно може да се направи извод за ефект от лечението при по-възрастните пациенти.

##### *Манийни епизоди при деца и юноши с биполарно разстройство тип I*

Арипипразол е проучен в 30-седмично, плацебо-контролирано клинично проучване, включващо 296 деца и юноши (от 10 до 17 години), които са покривали критериите на (Диагностичен и статистически наръчник за психичните разстройства, (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) четвърто издание) за биполарно разстройство тип I с маниен или смесен епизод със или без психотична компонента и са имали Y-MRS резултат  $\geq 20$  на изходно ниво. Сред пациентите, включени в първичния анализ за ефикасност, 139 пациенти са имали съпътстваща диагноза ADHD (синдром на хиперактивност с дефицит на вниманието).

Арипипразол е показал превъзходство в сравнение с плацебо при промяна от изходното ниво на 4-та и 12-та седмица върху общия скор по Y-MRS. В *post hoc* анализ, подобрението спрямо плацебо е по-изразено при пациентите със съпътстващ ADHD, в сравнение с групата без ADHD, където няма разлика спрямо плацебо. Превенция на рецидивите не е установена.

Най-честите нежелани събития, свързани с лечението при пациенти, приемащи 30 mg са екстрапирамидно нарушение (28,3%), сомнолентност (27,3%), главоболие (23,2%) и гадене (14,1%). Средното увеличение на теглото за 30-седмичния период на лечение е 2,9 kg, в сравнение с 0,98 kg при пациентите, приемали плацебо.

*Раздразнителност, свързана с аутизъм при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2)*

Арипипразол е проучван при пациенти на възраст от 6 до 17 години в две 8-седмични, плацебо-контролирани проучвания [едно с променливи дози (2 - 15 mg дневно) и едно с фиксирани дози (5, 10 или 15 mg дневно)] и едно 52-седмично отворено проучване. Приложението в тези проучвания е започнало с доза 2 mg дневно, увеличена до 5 mg дневно след една седмица и увеличавана с по 5 mg дневно всяка седмица до достигане на таргетната доза. Повече от 75% от пациентите са под 13-годишна възраст. Арипипразол е показал статистически значимо по-голяма ефикасност в сравнение с плацебо по подskalата за раздразнителност Контролен списък за отклонения в поведението (Aberrant Behaviour Checklist). Клиничната значимост на тази находка обаче не е установена. Профилът на безопасност включва увеличаване на теглото и промени в нивата на пролактин. Продължителността на това дългосрочно проучване за безопасност е ограничена до 52 седмици. В сборните проучвания, честотата на ниски серумни нива на пролактин при женският пол (<3 ng/ml) и мъжкия пол (<2 ng/ml) сред лекуваните с арипипразол пациенти е съответно 27/46 (58,7%) и 258/298 (86,6%). В плацебо-контролираните проучвания, средното увеличение на теглото е 0,4 kg в групата на плацебо и 1,6 kg при арипипразол.

Арипипразол също е проучван в дългосрочно, поддържащо, плацебо-контролирано проучване. След стабилизиране с арипипразол за 13 до 26 седмици (2 - 15 mg/дневно), пациентите със стабилен отговор или са останали на арипипразол, или са преминали на плацебо за още 16 седмици. Честотата на рецидивите по Kaplan-Meier на 16-тата седмица е 35% за арипипразол и 52% за плацебо; коефициентът на риск за рецидив в рамките на 16 седмици (арипипразол/плацебо) е 0,57 (статистически незначителна разлика). Средното увеличение на теглото през фазата на стабилизиране с арипипразол (до 26-тата седмица) е 3,2 kg, а във втората фаза на проучването (16 седмици) се наблюдава допълнително средно увеличение от 2,2 kg за арипипразол, в сравнение с 0,6 kg за плацебо. Екстрапирамидни симптоми са съобщавани главно по време на стабилизиращата фаза при 17% от пациентите, а тремор – при 6,5%.

*Тикове, свързани със синдрома на Tourette при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2)*

Ефикасността на арипипразол е проучена при педиатрични пациенти със синдром на Tourette (арипипразол: n = 99, плацебо: n = 44) в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, 8-седмично проучване, с дизайн - групи на лечение с фиксирани дози въз основа на теглото при дозов диапазон от 5 mg/ден до 20 mg/ден и начална доза 2 mg. Пациентите са на възраст от 7 до 17 години и имат среден скор 30 по Общ скор за тикове по Йейлската скала за обща тежест на тиковете (Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale, TTS-YGTSS) на изходно ниво. Арипипразол показва подобрение от 13,35 по скалата TTS-YGTSS от изходното ниво до седмица 8 за групата на ниска доза (5 mg или 10 mg) и 16,94 за групата на висока доза (10 mg или 20 mg), в сравнение с подобрение от 7,09 при групата на плацебо.

Ефикасността на арипипразол при педиатрични пациенти със синдром на Tourette (арипипразол: n = 32, плацебо: n = 29) е оценена също при променлив дозов диапазон от 2 mg до 20 mg на ден и начална доза 2 mg в 10-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено в Южна Корея. Пациентите са на възраст от 6 до 18 години и показват средна оценка 29 по TTS-YGTSS при изходните нива. Групата на арипипразол показва подобрение от 14,97 по TTS-YGTSS от изходното ниво до седмица 10, в сравнение с подобрение от 9,62 в групата на плацебо.

И при двете краткосрочни проучвания, клиничната значимост на получените данни за ефикасност не е установена, като се има предвид степента на лечебния ефект в сравнение с големия плацебо ефект и неясните ефекти относно психо-социалното функциониране. Липсват дългосрочни данни по отношение на ефикасността и безопасността на арипипразол при това променливо разстройство.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ арипипразол в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на шизофрения и биполарно афективно разстройство тип I (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Арипипразол се абсорбира добре, като пикови плазмени концентрации се постигат в рамките на 3 до 5 часа след приема. Арипипразол претърпява минимален пре-системен метаболизъм. Абсолютната перорална бионаличност при таблетната форма е 87%. Богатата на мазнини храна не повлиява фармакокинетиката на арипипразол.

### Разпределение

Арипипразол се разпределя широко в целия организъм, като привидният обем на разпределение е 4,9 l/kg, показващ екстензивното екстраваскуларно разпределение. При терапевтични концентрации, арипипразол и дехидро-арипипразол се свързват над 99% със серумните протеини, предимно с албумина.

### Биотрансформация

Арипипразол се метаболизира във висока степен в черния дроб чрез три пътя на биотрансформационни: дехидрогениране, хидроксилиране и N-деалкилиране. Въз основа на *in vitro* проучвания е установено, че ензимите CYP3A4 и CYP2D6 са отговорни за дехидрогенирането и хидроксилирането на арипипразол, а N-деалкилирането се катализира от CYP3A4. Арипипразол е преобладаващата част от лекарствения продукт в системната циркулация. При стационарно състояние, дехидро-арипипразол, който е активния метаболит, представлява около 40% от AUC на арипипразол в плазмата.

### Елиминиране

Средният елиминационен полуживот на арипипразол е приблизително 75 часа при бързи CYP2D6 метаболитори и около 146 часа при бавни CYP2D6 метаболитори.

Общият телесен клирънс на арипипразол е 0,7 ml/min/kg, като той е предимно чернодробен.

След еднократна перорална доза [<sup>14</sup>C]-маркиран арипипразол, около 27 % от приложената радиоактивност се открива в урината, а около 60 % в изпражненията. По-малко от 1 % от непроменения арипипразол се екскретира с урината, около 18 % се откриват в изпражненията в непроменен вид.

### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на арипипразол и дехидроарипипразол при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години е подобна на тази при възрастни пациенти след коригиране на разликата в телесното тегло.

## Фармакокинетика при специални групи пациенти

### *Старческа възраст*

Не са установени различия във фармакокинетиката на арипипразол при здрави доброволци в старческа възраст и по-млади възрастни индивиди, както и никакви забележими ефекти на възрастта при популяционен фармакокинетичен анализ на пациентите с шизофрения.

### *Пол*

Не са установени различия във фармакокинетиката на арипипразол при здрави мъже и жени, както и никакви забележими ефекти на пола при популяционен фармакокинетичен анализ при пациенти с шизофрения.

### *Тютюнопушене*

Популяционната фармакокинетична оценка не е установила клинично значими ефекти тютюнопушенето върху фармакокинетиката на арипипразол.

### *Раса*

Популяционната фармакокинетична оценка не показва доказателства за свързани с расата различия във фармакокинетиката на арипипразол.

### *Бъбречно увреждане*

Установено е, че фармакокинетичните свойства на арипипразол и дехидро-арипипразол при пациенти с тежко бъбречно заболяване са сходни с тези при млади здрави индивиди.

### *Чернодробно увреждане*

При проучване с единична доза при пациенти с различна степен на чернодробна цироза (Child-Pugh клас А, В и С) не е установен значителен ефект на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на арипипразол и дехидро-арипипразол, но в проучването са били включени само 3-ма пациенти с чернодробна цироза клас С, което е недостатъчно, за да се направят заключения относно техния метаболитен капацитет.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни за безопасност не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Значими токсикологични ефекти са наблюдавани само при дози или експозиции, превишаващи значително максималната доза или експозиция при хора, което показва, че тези ефекти са ограничени или не са свързани с клиничната употреба. Те включват: дозо-зависима адренкортикална токсичност (акумулиране на пигмент липофусцин и/или загуба на паренхимни клетки) при плъхове, при 104-седмично приложение на дози от 20 до 60 mg/kg/дневно (3 до 10 пъти над средната стационарна AUC при максималната препоръчителна доза при хора) и повишена честота на адренкортикални карциноми и комбинирани адренкортикални аденоми/карциноми при женски плъхове, при доза 60 mg/kg/дневно (10 пъти над средната AUC в стационарно състояние при максималната препоръчителна доза при хора). Най-високата нетуморогенна експозиция при женски плъхове е надвишавала 7 пъти експозицията при препоръчителната доза при хора.

Допълнително е наблюдавана и холелитиаза в резултат на преципитиране на сулфатните конюгати на хидроксидни метаболитите на арипипразол в жлъчката на маймуни след многократни перорални дози от 25 до 125 mg/kg/дневно (1 до 3 пъти над средната стационарна AUC при максималната препоръчителна клинична доза или 16 до 81 пъти над максималната препоръчителна доза при хора въз основа на mg/m<sup>2</sup>). Концентрациите на сулфатните конюгати на хидроксидни арипипразол в жлъчката при хора при максималната допустима доза от 30 mg

дневно обаче, не са повече от 6% от концентрациите, установени в жлъчката на маймуни при 39-седмично проучване и са доста под техните граници (6%) на *in vitro* разтворимост.

При проучвания с многократно прилагане при ювенилни плъхове и кучета, токсичността на арипипразол е сравнима с токсичността, наблюдавана при възрастни животни, и няма данни за невротоксичност или нежелани реакции върху развитието.

Въз основа на резултатите от пълен набор от стандартни тестове за генотоксичност, се счита, че арипипразол не е генотоксичен. При проучвания за репродуктивна токсичност е установено, че арипипразол не уврежда фертилитета. Токсичност за развитието, включително дозозависима забавена фетална осификация и възможни тератогенни ефекти са наблюдавани при плъхове при дози, водещи до субтерапевтични експозиции (въз основа на AUC) и при зайци при дози, водещи до експозиции 3 и 11 пъти над средната стационарна AUC при максималната препоръчителна доза в клиничната практика. Токсичност при майката се появява при дози, подобни на тези, предизвикващи токсичност за развитието.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат  
Целулоза микрокристална  
Кросповидон  
Хидроксипропилцелулоза  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Кроскармелоза натрий  
Ацесулфам калий  
Аромат на манго (състоящ се от естествени индентични аромати, царевичен малтодекстрин, арабска гума (E 414), триацетин (E 1518), пропиленгликол (E 1520) и влага)  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от OPA/Al/PVC/Al фолио (Al/Al блистер), картонена кутия  
Опаковки по: 14, 28 или 49 таблетки, диспергиращи се в устата

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Чешка република

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Арипипразол Zentiva 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата

EU/1/15/1009/021  
EU/1/15/1009/022  
EU/1/15/1009/023

Арипипразол Zentiva 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата

EU/1/15/1009/024  
EU/1/15/1009/025  
EU/1/15/1009/026

Арипипразол Zentiva 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата

EU/1/15/1009/027  
EU/1/15/1009/028  
EU/1/15/1009/029

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 25 юни 2015 г.  
Дата на последно подновяване: 02 юни 2020 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. <ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И>ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- <Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД <РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ> <РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА>>**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Zentiva SA  
50 Theodor Pallady Blvd.  
District 3, 032266  
Bucuresti  
Румъния

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Арипипразол Zentiva 5 mg таблетки  
арипипразол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 5 mg арипипразол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетка

14 таблетки  
28 таблетки  
49 таблетки  
56 таблетки  
98 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Чешка република

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1009/001  
EU/1/15/1009/002  
EU/1/15/1009/003  
EU/1/15/1009/004  
EU/1/15/1009/005

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Арипипразол Zentiva 5 mg таблетки

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Арипипразол Zentiva 5 mg таблетки  
арипипразол

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лого на Zentiva

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Арипипразол Zentiva 10 mg таблетки  
арипипразол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 10 mg арипипразол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетка

14 таблетки  
28 таблетки  
49 таблетки  
56 таблетки  
98 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Чешка република

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1009/006  
EU/1/15/1009/007  
EU/1/15/1009/008  
EU/1/15/1009/009  
EU/1/15/1009/010

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Арипипразол Zentiva 10 mg таблетки

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Арипипразол Zentiva 10 mg таблетки  
арипипразол

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лого на Zentiva

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Арипипразол Zentiva 15 mg таблетки  
арипипразол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 15 mg арипипразол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетка

14 таблетки  
28 таблетки  
49 таблетки  
56 таблетки  
98 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Чешка република

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1009/011  
EU/1/15/1009/012  
EU/1/15/1009/013  
EU/1/15/1009/014  
EU/1/15/1009/015

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Арипипразол Zentiva 15 mg таблетки

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Арипипразол Zentiva 15 mg таблетки  
арипипразол

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лого на Zentiva

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Арипипразол Zentiva 30 mg таблетки  
арипипразол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 30 mg арипипразол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетка

14 таблетки  
28 таблетки  
49 таблетки  
56 таблетки  
98 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Чешка република

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1009/016  
EU/1/15/1009/017  
EU/1/15/1009/018  
EU/1/15/1009/019  
EU/1/15/1009/020

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Арипипразол Zentiva 30 mg таблетки

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Арипипразол Zentiva 30 mg таблетки  
арипипразол

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лого на Zentiva

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Арипипразол Zentiva 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
арипипразол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа 10 mg арипипразол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетка, диспергираща се в устата

14 таблетки

28 таблетки

49 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Чешка република

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1009/021  
EU/1/15/1009/022  
EU/1/15/1009/023

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Арипипразол Zentiva 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Арипипразол Zentiva 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
арипипразол

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лого на Zentiva

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Арипипразол Zentiva 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
арипипразол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа 15 mg арипипразол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетка, диспергираща се в устата

14 таблетки

28 таблетки

49 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Чешка република

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1009/024  
EU/1/15/1009/025  
EU/1/15/1009/026

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Арипипразол Zentiva 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Арипипразол Zentiva 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
арипипразол

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лого на Zentiva

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Арипипразол Zentiva 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
арипипразол

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа 30 mg арипипразол.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат. За повече информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Таблетка, диспергираща се в устата

14 таблетки

28 таблетки

49 таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Чешка република

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1009/027  
EU/1/15/1009/028  
EU/1/15/1009/029

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Арипипразол Zentiva 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Арипипразол Zentiva 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата  
арипипразол

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лого на Zentiva

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за потребителя

Арипипразол Zentiva 5 mg таблетки  
Арипипразол Zentiva 10 mg таблетки  
Арипипразол Zentiva 15 mg таблетки  
Арипипразол Zentiva 30 mg таблетки  
арипипразол (aripiprazole)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Арипипразол Zentiva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Арипипразол Zentiva
3. Как да приемате Арипипразол Zentiva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Арипипразол Zentiva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Арипипразол Zentiva и за какво се използва

Арипипразол Zentiva съдържа активното вещество арипипразол, което принадлежи към група лекарства, наречени антипсихотици.

То се използва за лечение на възрастни и юноши на и над 15 години, страдащи от заболяване, характеризиращо се със симптоми като чуване, виждане или усещане на неща, които реално не съществуват, подозрителност, погрешни убеждения, несвързан говор и поведение, както и емоционална апатия. Хората с това заболяване също могат да изпаднат в депресия, да изпитват чувство на вина, тревожност или напрежение.

Арипипразол Zentiva се използва за лечение на възрастни и юноши на и над 13 години, които страдат от заболяване, характеризиращо се със симптоми като усещане за приповдигнатост, свръхенергия, нужда от много по-малко сън от обикновено, много бързо говорене с надпреварващи се идеи и понякога тежка раздразнителност. При възрастни то също предотвратява възобновяването на тези симптоми при пациенти, които са се повлияли от лечението с Арипипразол Zentiva.

### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Арипипразол Zentiva

#### Не приемайте Арипипразол Zentiva

- ако сте алергични към арипипразол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

#### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Арипипразол Zentiva.

Суицидни мисли и поведение са били докладвани по време на лечение с арипипразол.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако имате мисли или намерения за самонараняване.

Преди лечение с Арипипразол Zentiva, кажете на Вашия лекар, ако страдате от:

- висока кръвна захар (характеризираща се със симптоми като прекомерна жажда, отделяне на големи количества урина, повишен апетит, чувство на слабост) или данни за диабет в семейството
- пристъпи (припадъци), тъй като Вашият лекар може да прояви желание да Ви наблюдава по-задълбочено
- неволеви, неправилни движения на мускулите, особено на лицето
- сърдечносъдови заболявания (заболявания на сърцето и кръвоносните съдове), данни за сърдечносъдови заболявания в семейството, инсулт или микроинсулт, отклонение от нормалното кръвно налягане
- наличие на кръвни съсиреци или фамилни данни за такива, тъй като употребата на антипсихотични лекарства се свързва с образуването на кръвни съсиреци
- прекомерно влечение към хазарт в миналото.

Ако забележите увеличаване на теглото, поява на необичайни движения, сънливост, която пречи на нормалните Ви ежедневни дейности, имате затруднения при гълтане или алергични симптоми, моля уведомете Вашия лекар.

Ако Вие сте пациент в старческа възраст и страдате от деменция (загуба на паметта и други умствени способности), Вие или Вашият болногледач/близък трябва да уведомите Вашия лекар дали сте прекарвали инсулт или микроинсулт.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако имате мисли или чувства, които да са насочени към самонараняване. Има съобщения за проява на мисли и опити за самоубийство по време на лечение с арипипразол.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако страдате от мускулна скованост или липса на гъвкавост, придружени с висока температура, изпотяване, променено психично състояние или ускорен или неравен сърдечен пулс.

Информирайте Вашия лекар, ако Вие или семейството Ви/болногледачът Ви забележите, че развивате влечение или непреодолимо желание да се държите по необичаен за Вас начин и не можете да устоите на импулса, подтика или изкушението да извършвате определени действия, с което може да навредите на себе си или на другите. Те се наричат разстройства в контрола на импулсите и може да включват поведение като пристрастеност към хазарт, преяждане или прекомерно харчене, необичайно силно сексуално желание или обсебване от сексуални мисли или чувства.

Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата или да спре лечението.

Арипипразол може да причини сънливост, спадане на кръвното налягане при изправяне, замаяване и промени във Вашата способност за движение и равновесие, които могат да доведат до падания. Необходимо е внимание, особено ако сте пациент в старческа възраст или изпитвате известна немощ.

### **Деца и юноши**

Не използвайте това лекарство при деца и юноши на възраст под 13 години. Не е известно дали е ефикасно и безопасно при тези пациенти.

### **Други лекарства и Арипипразол Zentiva**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и лекарства, отпускани без лекарско предписание.

Лекарства, понижаващи кръвното налягане: Арипипразол Zentiva може да увеличи ефекта на лекарствата, използвани за понижаване на кръвното налягане. Уверете се, че сте информирали Вашия лекар, ако приемате лекарства за контролиране на кръвното налягане.

Приемането на Арипипразол Zentiva с някои лекарства може да означава, че ще е необходимо лекарят да промени дозата на Арипипразол Zentiva или на другите лекарства. Особено важно е да уведомите лекаря за следните лекарства:

- лекарства за коригиране на сърдечния ритъм (като хинидин, амиодарон, флекаинид)
- антидепресанти или билкови лекарства, използвани за лечение на депресия и безпокойство (като флуоксетин, пароксетин, венлафаксин, жълт кантарион)
- противогъбични лекарства (като кетоконазол, итраконазол)
- определени лекарства за лечение на ХИВ инфекция (като ефавиренц, невирапин, протеазни инхибитори, например индинавир, ритонавир)
- антиконвулсанти, използвани за лечение на епилепсия (като карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал)
- някои антибиотици, използвани за лечение на туберкулоза (рифабутин, рифампицин)

Тези лекарства може да повишат риска от нежелани реакции или да намалят ефекта на Арипипразол Zentiva; ако развиете някой необичаен симптом, докато приемате някое от тези лекарства заедно с Арипипразол Zentiva, трябва да посетите Вашия лекар.

Лекарства, които повишават нивото на серотонин, обикновено се използват при заболявания, като депресия, генерализирано тревожно разстройство, obsесивно-компулсивно разстройство (ОКР) и социална фобия, както и при мигрена и болка:

- триптани, трамадол и триптофан, които се използват при заболявания като депресия, генерализирано тревожно разстройство, obsесивно-компулсивно разстройство (ОКР) и социална фобия, както и при мигрена и болка
- селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) (като пароксетин и флуоксетин), използвани при депресия, ОКР, паническо разстройство и тревожност
- други антидепресанти (като венлафаксин и триптофан), които се използват при тежка депресия
- трициклични антидепресанти (като кломипрамин и амитриптилин), използвани при депресивна болест
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), използван като билково средство за лечение на лека депресия
- болкоуспокояващи (като трамадол и петидин), използвани за облекчаване на болка
- триптани (като суматриптан и золмитриптан), които се използват за лечение на мигрена

Тези лекарства може да повишат риска от нежелани реакции; ако развиете някой необичаен симптом, докато приемате някое от тези лекарства заедно с Арипипразол Zentiva, трябва да посетите Вашия лекар.

### **Арипипразол Zentiva с храна, напитки и алкохол**

Това лекарство може да се приема независимо от храненето.

Употребата на алкохол трябва да се избягва.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Следните симптоми могат да се появят при новородени, чийто майки са използвали Арипипразол Zentiva през последния триместър (последните три месеца от бременността): треперене, скованост на мускулите и/или слабост, сънливост, възбуда, проблеми с дишането и затруднения в храненето. Ако при Вашето бебе се прояви някой от тези симптоми, потърсете Вашия лекар.

Ако приемате Арипипразол Zentiva, Вашият лекар ще обсъди с Вас дали е подходящо да кърмите, като отчете ползата от терапията за Вас и ползата от кърменето за Вашето бебе. Не трябва да правите и двете. Говорете с Вашия лекар относно най-добрия начин за хранене на Вашето бебе, ако приемате това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Възможна е поява на замайване и проблеми със зрението по време на лечение с това лекарство (вижте точка 4). Това трябва да се има предвид в случаи, когато се изисква пълна бдителност, например при шофиране на автомобил или работа с машини.

### **Арипипразол Zentiva съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

### **Арипипразол Zentiva съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Арипипразол Zentiva**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза за възрастни е 15 mg веднъж дневно. Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска или по-висока доза, максимум до 30 mg веднъж дневно.

### **Употреба при деца и юноши**

Това лекарство може в началото да се приема в ниска доза като перорален разтвор (течна форма). Дозата може постепенно да се увеличава до 10 mg дневно, която е препоръчителната доза за юноши. Вашият лекар обаче може да Ви предпише по-ниска или по-висока доза, но не повече от 30 mg дневно.

Ако смятате, че ефектът на Арипипразол Zentiva е прекалено силен или прекалено слаб, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт.

**Опитайте се да приемате Арипипразол Zentiva по едно и също време всеки ден.** Няма значение дали го приемате със или без храна. Винаги приемайте таблетката с вода и я поглъщайте цяла.

**Дори ако се чувствате по-добре,** не променяйте дневната доза Арипипразол Zentiva и не спирайте лечението, без преди това да сте се консултирали с Вашия лекар.

Арипипразол Zentiva 10 mg, 30 mg таблетки: Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Арипипразол Zentiva**

Ако установите, че сте приели повече Арипипразол Zentiva от предписаното (или ако някой друг е приел от Вашия Арипипразол Zentiva), веднага потърсете Вашия лекар. Ако не може да се свържете с Вашия лекар, отидете в най-близката болница и носете със себе си опаковката на лекарството.

Пациенти, които са приели по-голямо количество арипипразол, са имали следните симптоми:

- ускорен пулс, възбуда/агресивност, проблеми с говора
- необичайни движения (особено на лицето и езика) и понижено ниво на съзнание.

Други симптоми може да включват:

- остра обърканост, припадъци (епилепсия), кома, комбинация от треска, ускорено дишане, изпотяване
- мускулна скованост и сънливост; забавено дишане, задавяне, високо или ниско кръвно налягане, отклонения в ритъма на сърцето.

Незабавно се свържете с Вашия лекар или болница, ако изпитате някои от горепосочените.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Вашите Арипипразол Zentiva**

Ако пропуснете да приемете някоя доза, вземете я възможно най-скоро след като се сетите, но не приемайте две дози в един и същи ден.

#### **Ако сте спрели приема на Арипипразол Zentiva**

Не прекратявайте лечението си, само защото се чувствате по-добре. Важно е да продължите приема на Арипипразол Zentiva толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### **Чести нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):**

- захарен диабет;
- безсъние;
- чувство на тревожност;
- чувство на безпокойство и невъзможност за седене на едно място, проблеми при седене на едно място;
- акатизия (неприятно усещане за вътрешно безпокойство и непреодолима нужда от постоянно движение);
- неконтролирано потрепване, резки движения или гърчене;
- треперене;
- главоболие;
- умора;
- сънливост;
- замаяност;
- треперене и замъглено зрение;
- намален брой изхождания или затруднено изхождане;
- лошо храносмилане;
- гадене;
- повече слюнка в устата, отколкото обикновено;
- повръщане;
- чувство на умора.

#### **Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):**

- повишени или намалени нива в кръвта на хормона пролактин;
- повишена кръвна захар;
- депресия;
- променен или повишен сексуален интерес;
- неконтролирани движения на устата, езика и крайниците (тардивна дискинезия);
- мускулно нарушение, причиняващо спастични движения (дистония);
- синдром на неспокойните крака;
- двойно виждане;
- чувствителност на окото към светлина
- учестено сърцебиене;
- спадане на кръвното налягане при изправяне, което причинява замаяване, виене на свят или прималвяване;
- хълцане.

Следните нежелани реакции са съобщени след пускането на пазара на перорален арипипразол, но тяхната честота е **неизвестна (честотата не може да бъде определена от наличните данни)**:

- ниски нива на белите кръвни клетки;
- ниски нива на тромбоцитите в кръвта;
- алергична реакция (например подуване на устата, езика, лицето и гърлото, сърбеж, уртикария);
- начало или влошаване на диабет, кетоацидоза (кетони в кръвта и урината) или кома;
- високи стойности на кръвната захар;
- недостатъчно количество натрий в кръвта;
- загуба на апетит (анорексия);
- намаляване на теллото;
- повишаване на теллото;
- мисли за самоубийство, опит за самоубийство и самоубийство;
- агресивност,
- възбуда,
- нервност,
- комбинация от висока температура, мускулна скованост, учестено дишане, изпотяване, замъглено съзнание и внезапна промяна в кръвното налягане и сърдечната честота, припадане (злокачествен невролептичен синдром),
- гърч;
- серотонинов синдром (реакция, която може да причини усещане за прекомерно щастие, сънливост, тремор, неспокойство, чувство на опиянение, висока температура, потене или скованост в мускулите);
- говорни смущения;
- фиксация на очните ябълки в една позиция,
- внезапна необяснима смърт;
- животозастрашаващ неравномерен сърдечен ритъм;
- сърдечен инфаркт;
- забавен сърдечен ритъм;
- образуване на кръвни съсиреци във вените, особено на краката (симптомите включват подуване на крайника, болка и зачервяване), които по кръвоносните съдове могат да стигнат до белите дробове и да причинят болка в гърдите и затруднено дишане (при наличието на тези симптоми незабавно потърсете медицинска помощ);
- високо кръвно налягане;
- припадане;
- инцидентно вдишване на храна с риск от пневмония (белодробна инфекция);
- спазъм на мускулите около гласовата кутия;
- възпаление на панкреаса;
- затруднения при преглъщане;
- диария;
- коремен дискомфорт;
- стомашен дискомфорт;
- чернодробна недостатъчност;
- възпаление на черния дроб;
- пожълтяване на кожата и бялата част на очите;
- съобщения за отклонения в чернодробните функционални показатели;
- кожен обрив;
- чувствителност на кожата към светлина;
- оплешивяване;
- засилено потене;
- сериозни алергични реакции като лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). DRESS се проявява отначало като грипоподобни симптоми с обрив по лицето, последвано от разрастване на обрива, висока температура, уголемени лимфни възли, повишени нива на чернодробни ензими, установени при кръвни изследвания, и увеличаване на броя на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия);
- неестествен мускулен разпад, който може да доведе до проблеми с бъбреците,

- мускулна болка;
- скованост;
- неволно изпускане на урина (инконтиненция);
- затруднено уриниране;
- симптоми на отнемане при новороденото в случай на експозиция по време на бременност,
- продължителна и/или болезнена ерекция;
- проблеми с регулацията на телесната температура или прегряване,
- гърдна болка;
- оток на ръцете, глезените или краката;
- при изследвания на кръвта: повишени или променящи се нива на кръвната захар, повишен гликиран хемоглобин;
- неспособност за устояване на импулса, подтика или изкушението да се извършват определени действия, които може да навредят на Вас или на другите и може да включват:
  - силен импулс за прекомерен хазарт, независимо от значителните последици за Вас или семейството Ви,
  - променен или повишен сексуален интерес и поведение, което е от съществено значение за Вас или другите, например повишено сексуално желание,
  - неконтролируемо прекомерно пазаруване,
  - преяждане (изяждане на големи количества храна за кратък период от време) или компулсивно преяждане (изяждане на повече храна от обикновено или повече отколкото е необходимо, за да задоволите глада си),
  - склонност за скитане.

Информирайте Вашия лекар, ако усетите някое от тези състояния; той/тя ще обсъди начини за овладяване или намаляване на симптомите.

При пациенти в старческа възраст с деменция се съобщава за повече случаи с фатален изход по време на приема на арипипразол. Освен това се съобщават и случаи на инсулт или микроинсулт.

#### **Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши**

Нежеланите реакции при юноши на и над 13 години са подобни по честота и вид с тези при възрастните пациенти, с изключение на безсъние, неконтролирани потрепвания или резки движения, безпокойство и уморяемост, които са много чести (при повече от 1 на 10 пациенти), и болка в горната част на корема, сухота в устата, ускорена сърдечна честота, увеличаване на теллото, повишен апетит, мускулни потрепвания, неконтролируеми движения на крайниците, виене на свят, особено при ставане от легнало или седнало положение, които са чести нежелани реакции (при повече от 1 на 100 пациенти).

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Арипипразол Zentiva**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и върху картонената опаковка след „Годен до:“.

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Арипипразол Zentiva**

- Активното вещество е арипипразол. Всяка таблетка съдържа 5 mg/10 mg/15 mg/30 mg арипипразол.
- Другите съставки са: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кросповидон, хидроксипропилцелулоза, колоиден безводен силициев диоксид, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат.

### **Как изглежда Арипипразол Zentiva и какво съдържа опаковката**

Арипипразол Zentiva 5 mg таблетки са бели до почти бели, кръгли, плоски, необвити таблетки със скосен ръб, с вдлъбнато релефно означение "5" от едната страна и гладки от другата страна, с диаметър около 6 mm.

Арипипразол Zentiva 10 mg таблетки са бели до почти бели, кръгли, необвити таблетки, с вдлъбнато релефно означение "10" от едната страна и делителна черта от другата страна, с диаметър около 8 mm.

Арипипразол Zentiva 15 mg таблетки са бели до почти бели, кръгли, плоски, необвити таблетки със скосен ръб, с вдлъбнато релефно означение "15" от едната страна и гладки от другата страна, с диаметър около 8,8 mm.

Арипипразол Zentiva 30 mg таблетки са бели до почти бели, необвити таблетки с форма на капсула, с вдлъбнато релефно означение "30" от едната страна и делителна черта от другата страна, с размери около 15,5 x 8 mm.

Опаковка: 14, 28, 49, 56, или 98 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Чешка република

### **Производител**

S.C. Zentiva S.A.

50 Theodor Pallady Blvd.

Bucharest 032266

Румъния

За по-подробна информация за това лекарство, свържете се с местното представителство на притежателя на разрешително за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 280 86 420

PV-Belgium@zentiva.com

#### **Lietuva**

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com



**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: +359 244 17 136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.

Τηλ: +357 240 30 144

PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS

Tel: +46 840 838 822

PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.

Tel: +44 (0) 800 090 2408

PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за потребителя

**Арипипразол Zentiva 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата**  
**Арипипразол Zentiva 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата**  
**Арипипразол Zentiva 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата**  
арипипразол (aripiprazole)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Арипипразол Zentiva и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Арипипразол Zentiva
3. Как да приемате Арипипразол Zentiva
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Арипипразол Zentiva
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Арипипразол Zentiva и за какво се използва

Арипипразол Zentiva съдържа активното вещество арипипразол, което принадлежи към група лекарства, наречени антипсихотици.

Използва се за лечение на възрастни и юноши на и над 15 години, страдащи от заболяване, характеризиращо се със симптоми като чуване, виждане или усещане на неща, които реално не съществуват, подозрителност, погрешни убеждения, несвързан говор и поведение, както и емоционална атакия. Хората с това заболяване също могат да изпаднат в депресия, да изпитват чувство на вина, тревожност или напрежение.

Арипипразол Zentiva се използва за лечение на възрастни и юноши на и над 13 години, които страдат от заболяване, характеризиращо се със симптоми като усещане за приповдигнатост, свръхенергия, нужда от много по-малко сън от обикновено, много бързо говорене с надпреварващи се идеи и понякога силна раздразнителност. При възрастни също предотвратява възобновяването на тези симптоми при пациенти, които са се повлияли от лечението с Арипипразол Zentiva.

### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Арипипразол Zentiva

#### Не приемайте Арипипразол Zentiva

- ако сте алергични към арипипразол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

#### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Арипипразол Zentiva.

Суицидни мисли и поведение са били докладвани по време на лечение с арипипразол. Уведомете незабавно Вашия лекар, ако имате мисли или намерения за самонараняване.

Преди лечение с Арипипразол Zentiva, кажете на Вашия лекар, ако страдате от:

- висока кръвна захар (характеризираща се със симптоми като прекомерна жажда, отделяне на големи количества урина, повишен апетит, чувство на слабост) или данни за диабет в семейството
- пристъпи (припадъци), тъй като Вашият лекар може да прояви желание да Ви наблюдава по-задълбочено
- неволеви, неправилни движения на мускулите, особено на лицето
- сърдечно-съдови заболявания (заболявания на сърцето и кръвоносните съдове), данни за сърдечно-съдови заболявания в семейството, инсулт или "микро" инсулт, отклонение от нормалното кръвно налягане
- наличие на кръвни съсиреци или фамилни данни за такива, тъй като употребата на антипсихотични лекарства се свързва с образуването на кръвни съсиреци
- прекомерно влечение към хазарт в миналото.

Ако забележите увеличаване на теглото, поява на необичайни движения, сънливост, която пречи на нормалните Ви ежедневни дейности, имате затруднения при гълтане или алергични симптоми, моля уведомете Вашия лекар.

Ако Вие сте пациент в старческа възраст и страдате от деменция (загуба на паметта и други умствени способности), Вие или Вашият болногледач/близък трябва да уведомите Вашия лекар, ако сте прекарвали инсулт или микро инсулт.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако имате мисли или чувства, които са насочени към самонараняване. Има съобщения за мисли и опити за самоубийство по време на лечение с арипипразол.

Уведомете Вашия лекар незабавно, ако страдате от мускулна скованост или липса на гъвкавост, придружени с висока температура, изпотяване, променено психично състояние или ускорен или неправилен сърдечен ритъм.

Информирайте Вашия лекар, ако Вие или семейството Ви/болногледачът Ви, забележите, че развивате влечение или непреодолимо желание да се държите по необичаен за Вас начин и не можете да устоите на импулса, подтика или изкушението да извършвате определени действия, с което може да навредите на себе си или на другите. Те се наричат разстройства в контрола на импулсите и може да включват поведение като пристрастеност към хазарт, преяждане или прекомерно харчене, необичайно силно сексуално желание или обсебване от сексуални мисли или чувства.

Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата или да спре лечението.

Арипипразол може да причини сънливост, спадане на кръвното налягане при изправяне, замаяване и промени във Вашата способност за движение и равновесие, които могат да доведат до падания. Необходимо е внимание, особено ако сте пациент в старческа възраст или изпитвате известна немощ.

### **Деца и юноши**

Не използвайте това лекарство при деца и юноши на възраст под 13 години. Не е известно дали е ефикасно и безопасно при тези пациенти .

### **Други лекарства и Арипипразол Zentiva**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и лекарства, отпускани без лекарско предписание.

Лекарства, понижаващи кръвното налягане: Арипипразол Zentiva може да увеличи ефекта на лекарствата, използвани за понижаване на кръвното налягане. Уверете се, че сте информирали Вашия лекар, ако приемате лекарства за контролиране на кръвното налягане.

Приемането на Арипипразол Zentiva с някои лекарства може да означава, че ще е необходимо лекарят да промени дозата на Арипипразол Zentiva или на другите лекарства. Особено важно е да уведомите лекаря за следните лекарства:

- лекарства за коригиране на сърдечния ритъм (като хинидин, амиодарон, флекаинид)
- антидепресанти или билкови лекарства, използвани за лечение на депресия и безпокойство (като флуоксетин, пароксетин, венлафаксин, жълт кантарион)
- противогъбични лекарства (като кетоконазол, итраконазол)
- определени лекарства за лечение на ХИВ инфекция (като ефавиренц, невирапин, протеазни инхибитори, например индинавир, ритонавир)
- антиконвулсанти, използвани за лечение на епилепсия (като карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал)
- някои антибиотици, използвани за лечение на туберкулоза (рифабутин, рифампицин)

Тези лекарства може да повишат риска от нежелани реакции или да намалят ефекта на Арипипразол Zentiva; ако развиете някой необичаен симптом, докато приемате някое от тези лекарства заедно с Арипипразол Zentiva трябва да посетите Вашия лекар.

Лекарства, които повишават нивото на серотонин, обикновено се използват при заболявания, като депресия, генерализирано тревожно разстройство, obsесивно-компулсивно разстройство (ОКР) и социална фобия, както и при мигрена и болка:

- триптани, трамадол и триптофан, които се използват при заболявания като депресия, генерализирано тревожно разстройство, obsесивно-компулсивно разстройство (ОКР) и социална фобия, както и при мигрена и болка
- селективни инхибитори на обратното захващане на серотонин (SSRI) (като пароксетин и флуоксетин), използвани при депресия, ОКР, паническо разстройство и тревожност
- други антидепресанти (като венлафаксин и триптофан), които се използват при тежка депресия
- трициклични антидепресанти (като кломипрамин и amitриптилин), използвани при депресивна болест
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), използван като билково средство за лечение на лека депресия
- болкоуспокояващи (като трамадол и петидин), използвани за облекчаване на болка
- триптани (като суматриптан и золмитриптан), които се използват за лечение на мигрена

Тези лекарства може да повишат риска от нежелани реакции; ако развиете някой необичаен симптом, докато приемате някое от тези лекарства заедно с Арипипразол Zentiva, трябва да посетите Вашия лекар.

### **Арипипразол Zentiva с храна, напитки и алкохол**

Това лекарство може да се приема независимо от храненето.

Употребата на алкохол трябва да се избягва.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Следните симптоми могат да се появят при новородени, чийто майки са използвали Арипипразол Zentiva през последния триместър (последните три месеца от бременността): треперене, скованост на мускулите и/или слабост, сънливост, възбуда, проблеми с дишането и затруднения в храненето. Ако при Вашето бебе се прояви някой от тези симптоми, потърсете Вашия лекар.

Ако приемате Арипипразол Zentiva, Вашият лекар ще обсъди с Вас дали е подходящо да кърмите, като отчете ползата от терапията за Вас и ползата от кърменето за Вашето бебе. Не трябва да правите и двете. Говорете с Вашия лекар относно най-добрия начин за хранене на Вашето бебе, ако приемате това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Възможна е поява на замайване и проблеми със зрението по време на лечение с това лекарство (вжижте точка 4). Това трябва да се има предвид в случай, когато се изисква пълна бдителност, например при шофиране на автомобил или работа с машини.

### **Арипипразол Zentiva съдържа лактоза**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

### **Арипипразол Zentiva съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Арипипразол Zentiva**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза за възрастни е 15 mg веднъж дневно. Въпреки това, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска или по-висока доза, максимум до 30 mg веднъж дневно.

### **Употреба при деца и юноши**

Това лекарство може в началото да се приема в ниска доза като перорален разтвор (течна форма). Дозата може постепенно да се увеличава до 10 mg дневно, която е препоръчителната доза за юноши. Вашият лекар обаче може да Ви предпише по-ниска или по-висока доза, но не повече от 30 mg дневно.

Ако смятате, че ефектът на Арипипразол Zentiva е прекалено силен или прекалено слаб, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт.

**Опитайте се да приемате Арипипразол Zentiva по едно и също време всеки ден.** Няма значение дали го приемате със или без храна.

Не отваряйте блистера, преди да сте готови да приемете лекарството. Непосредствено след отваряне на блистера, извадете таблетката със сухи ръце и поставете цялата таблетка, диспергираща се в устата, върху езика. Таблетката се разтваря бързо от слюнката. Таблетката, диспергираща се в устата, може да се приема със или без течност. Може също така да разтворите таблетката във вода и да изпиете получената суспензия.

**Дори ако се чувствате по-добре,** не променяйте дневната доза Арипипразол Zentiva и не спирайте лечението, без преди това да сте се консултирали с Вашия лекар.

Арипипразол Zentiva 10 mg, 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата: Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Арипипразол Zentiva**

Ако установите, че сте приели повече Арипипразол Zentiva от предписаното (или ако някой друг е приел от Вашия Арипипразол Zentiva), веднага потърсете Вашия лекар. Ако не може да се свържете с Вашия лекар, отидете в най-близката болница и носете със себе си опаковката на лекарството.

Пациенти, които са приели по-голямо количество арипипразол, са имали следните симптоми:

- ускорен пулс, възбуда/агресивност, проблеми с говора.
- необичайни движения (особено на лицето и езика) и понижено ниво на съзнание.

Други симптоми може да включват:

- остра обърканост, припадъци (епилепсия), кома, комбинация от треска, ускорено дишане, изпотяване
- мускулна скованост и сънливост; забавено дишане, задавяне, високо или ниско кръвно налягане, отклонения в ритъма на сърцето.

Незабавно се свържете с Вашия лекар или болница, ако изпитате някое от горепосочените.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Арипипразол Zentiva**

Ако пропуснете да приемете някоя доза, вземете я възможно най-скоро след като се сетите, но не приемайте две дози в един и същи ден.

#### **Ако сте спрели приема на Арипипразол Zentiva**

Не прекратявайте лечението си само защото се чувствате по-добре. Важно е да продължите приема на Вашите Арипипразол Zentiva таблетки, диспергиращи се в устататолкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### **Чести нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):**

- захарен диабет;
- безсъние;
- чувство на тревожност;
- чувство на безпокойство и невъзможност за седене на едно място, проблеми при седене на едно място;
- акатизия (неприятно усещане за вътрешно безпокойство и непреодолима нужда от постоянно движение);
- неконтролирано потрепване, резки движения или гърчене;
- треперене;
- главоболие;
- умора;
- сънливост;
- замаяност;
- треперене и замъглено зрение;
- намален брой изхождания или затруднено изхождане;
- лошо храносмилане;
- гадене;
- повече слюнка в устата, отколкото обикновено;
- повръщане;
- чувство на умора.

#### **Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):**

- повишени или намалени нива в кръвта на хормона пролактин;
- повишена кръвна захар;
- депресия;
- променен или повишен сексуален интерес;
- неконтролирани движения на устата, езика и крайниците (тардивна дискинезия);
- мускулно нарушение, причиняващо спастични движения (дистония);
- синдром на неспокойните крака;
- двойно виждане;

- чувствителност на окото към светлина,
- учестено сърцебиене;
- спадане на кръвното налягане при изправяне, което причинява замаяване, виене на свят или прималяване;
- хълцане.

Следните нежелани реакции са съобщени след пускането на пазара на перорален арипипразол, но тяхната честота е неизвестна (честотата не може да бъде определена от наличните данни):

- ниски нива на белите кръвни клетки,
- ниски нива на тромбоцитите в кръвта;
- алергична реакция (например подуване на устата, езика, лицето и гърлото, сърбеж, уртикария);
- високи стойности на кръвната захар;
- недостатъчно количество натрий в кръвта;
- загуба на апетит (анорексия);
- намаляване на теллото;
- повишаване на теллото;
- мисли за самоубийство, опит за самоубийство и самоубийство;
- агресивност;
- възбуда;
- нервност;
- комбинация от висока температура, мускулна скованост, учестено дишане, изпотяване, замъглено съзнание и внезапна промяна в кръвното налягане и сърдечната честота, припадане (злокачествен невролептичен синдром),
- гърч;
- серотонинов синдром (реакция, която може да причини усещане за прекомерно щастие, сънливост, тремор, неспокойство, чувство на опиянение, висока температура, потене или скованост в мускулите);
- говорни смущения;
- фиксация на очните ябълки в една позиция,
- внезапна необяснима смърт;
- животозастрашаващ неравномерен сърдечен ритъм;
- сърдечен инфаркт;
- забавен сърдечен ритъм;
- образуване на кръвни съсиреци във вените, особено на краката (симптомите включват подуване на крайника, болка и зачервяване), които по кръвоносните съдове могат да стигнат до белите дробове и да причинят болка в гърдите и затруднено дишане (при наличието на тези симптоми незабавно потърсете медицинска помощ);
- високо кръвно налягане;
- припадане;
- инцидентно вдишване на храна с риск от пневмония (белодробна инфекция);
- спазъм на мускулите около гласовата кутия;
- възпаление на панкреаса;
- затруднения при преглъщане;
- диария;
- коремен дискомфорт;
- стомашен дискомфорт;
- чернодробна недостатъчност;
- възпаление на черния дроб;
- пожълтяване на кожата и бялата част на очите;
- съобщения за отклонения в чернодробните функционални показатели;
- кожен обрив;
- чувствителност на кожата към светлина;
- оплешивяване;
- засилено потене;



- сериозни алергични реакции като лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). DRESS се проявява отначало като грипозни симптоми с обрив по лицето, последвано от разрастване на обрива, висока температура, уголемени лимфни възли, повишени нива на чернодробни ензими, установени при кръвни изследвания, и увеличаване на броя на определен вид бели кръвни клетки (еозинофилия);
- неестествен мускулен разпад, който може да доведе до проблеми с бъбреците,
- мускулна болка;
- скованост;
- неволно изпускане на урина (инконтиненция);
- затруднено уриниране;
- симптоми на отнемане при новороденото в случай на експозиция по време на бременност,
- проблеми с регулацията на телесната температура или прегряване;
- гръдна болка;
- оток на ръцете, глезените или краката;
- при изследвания на кръв: повишени или променящи се нива на кръвната захар, повишен гликиран хемоглобин;
- неспособност за устояване на импулса, подтика или изкушението да се извършват определени действия, които може да навредят на Вас или на другите и може да включват:
  - силен импулс за прекомерен хазарт, независимо от значителните последствия за Вас или семейството Ви,
  - променен или повишен сексуален интерес и поведение, което е от съществено значение за Вас или другите, например повишено сексуално желание,
  - неконтролируемо прекомерно пазаруване,
  - преяждане (изяждане на големи количества храна за кратък период от време) или компулсивно преяждане (изяждане на повече храна от обикновено или повече отколкото е необходимо, за да задоволите глада си),
  - склонност за скитане.

Информирайте Вашия лекар, ако усетите някое от тези състояния; той/тя ще обсъди начини за овладяване или намаляване на симптомите.

При пациенти в старческа възраст с деменция се съобщава за повече случаи с фатален изход по време на приема на арипипразол. Освен това се съобщават и случаи на инсулт или “микро” инсулт.

#### **Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши**

Нежеланите реакции при юноши на и над 13 години са подобни по честота и вид с тези при възрастните пациенти, с изключение на безсъние, неконтролирани потрепвания или резки движения, безпокойство и уморяемост, които са много чести (при повече от 1 на 10 пациенти), и болка в горната част на корема, сухота в устата, ускорена сърдечна честота, увеличаване на теллото, повишен апетит, мускулни потрепвания, неконтролируеми движения на крайниците, виене на свят, особено при ставане от легнало или седнало положение, които са чести нежелани реакции (при повече от 1 на 100 пациенти).

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Арипипразол Zentiva**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и върху картонената опаковка след „Годен до:“

Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Арипипразол Zentiva**

- Активното вещество е арипипразол. Всяка таблетка, диспергираща се в устата съдържа 10 mg/15 mg/30 mg арипипразол.
- Другите съставки са: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кросповидон, хидроксипропилцелулоза, колоиден безводен силициев диоксид, кроскармелоза натрий, ацесулфам калий, аромат на манго (състоящ се от естествени идентични аромати, царевичен малтодекстрин, арабска гума (E 414), триацетин (E 1518), пропиленгликол (E 1520) и влага), магнезиев стеарат.

### **Как изглежда Арипипразол Zentiva и какво съдържа опаковката**

Арипипразол Zentiva 10 mg таблетки, диспергиращи се в устата, са бели до почти бели, кръгли таблетки с вдлъбнато релефно означение "10" от едната страна и делителна черта от другата страна, с диаметър около 7 mm.

Арипипразол Zentiva 15 mg таблетки, диспергиращи се в устата, са бели до почти бели, кръгли, плоски таблетки, със скосен ръб с вдлъбнато релефно означение "15" от едната страна и гладки от другата страна, с диаметър около 8 mm.

Арипипразол Zentiva 30 mg таблетки, диспергиращи се в устата, са бели до почти бели, кръгли таблетки с вдлъбнато релефно означение "30" от едната страна и делителна черта от другата страна, с диаметър около 10,2 mm.

Опаковка: 14, 28, или 49 таблетки, диспергиращи се в устата  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Чешка република

### **Производител**

S.C. Zentiva S.A.  
50 Theodor Pallady Blvd.  
Bucharest 032266  
Румъния

За допълнителна информация относно това лекарство, свържете се с местното представителство на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**  
Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**Lietuva**  
Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: +359 244 17 136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.

Τηλ: +357 240 30 144

PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.

Tel: +371 67893939

PV-Latvia@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS

Tel: +46 840 838 822

PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.

Tel: +44 (0) 800 090 2408

PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.